

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Estructura Atómico-Molecular y Espectroscopia**



**TESIS DOCTORAL**

**Estructura y conformación de compuestos espiro-  
heterocíclicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Juan Vilches Chica**

DIRECTOR:

**Feliciana Florencio Sabate**

**Madrid, 2015**

Juan Vilches Chica

TP  
1981  
071



\* 5 3 0 9 8 5 5 4 0 1 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-044072-5

ESTRUCTURA Y CONFORMACION DE COMPUESTOS ESPIRO-HETEROCICLICOS

Departamento de Estructura Atómico-Molecular y Espectroscopia

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Complutense de Madrid

1981



BIBLIOTECA

© Juan Vilches Chica  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XD 480  
Depósito Legal: M-8039-1981

A mi madre

Esta Memoria ha sido dirigida por la Dra. D<sup>a</sup> Feliciano Florencio Sabaté, Doctora vinculada a la Unidad Estructural de Cristalografía del Instituto de Química-Física "Rocasolano" a quien quiero hacer constar mi más sincero agradecimiento por su dedicación e interés en la realización de este trabajo.

Doy las gracias al Prof. Dr. D. Severino García-Blanco Gutiérrez, Jefe de la Unidad Estructural de Cristalografía del Instituto de Química-Física "Rocasolano" del C.S.I.C., por las continuas facilidades dadas para la realización de esta memoria.

También quiero agradecer a la Dra. D<sup>a</sup> Pilar Smith-Verdier sus valiosos consejos y orientaciones, así como a todos los compañeros que trabajan en la Unidad Estructural por el estímulo y ayuda que siempre me proporcionan.

Los cristales fueron amablemente cedidos por los Drs. Enrique Gálvez y Carmen Avendaño, Prof. Agregado y Prof. Adjunto respectivamente de la Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense a los cuales quedo muy agradecido.

Así mismo quiero expresar mi gratitud a la Srta. M<sup>a</sup> Isabel Izquierdo por el mecanografiado de una parte del texto y a la Srta. Josefina Marquerie por los dibujos realizados.

Todos los cálculos fueron realizados tanto en el Centro de Proceso de Datos del Ministerio de Educación en un ordenador UNIVAC 1108, como en la Junta de Energía Nuclear en un ordenador UNIVAC 1100. Hago constar mi reconocimiento al personal de ambos Centros, por permitirme utilizar ambos ordenadores.

# I N D I C E

	<u>Pag</u>
I. INTRODUCCION	1
II. ESTRUCTURA CRISTALINA	6
II.1 Selección de cristales. Sistema cristalino y constantes reticulares.	
II.2 Determinación de la densidad y número de moléculas de la celdilla unidad.	
III. FACTORES DE ESTRUCTURA	18
III.1 Datos difractométricos.	
III.2 Correcciones.	
III.3 Factores de escala y térmicos.	
III.4 Test de centro de simetría.	
IV. METODOS DIRECTOS	31
IV.1 Síntesis de Fourier	
V. REFINAMIENTO DE LAS ESTRUCTURAS	47
V.1 Refinamiento isotrópico.	
V.2 Refinamiento anisotrópico.	
V.3 Átomos de hidrógeno.	
VI. ESQUEMA DE PESADO	52
VII. RESULTADOS. DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS	72
VII.1 Compuesto A: N-metiltropano-3-espiro-5'-monotiohidantoina.	
VII.2 Compuesto B: 3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo [3,3,1] nonano-9-espiro-5'-hidantoina.	
VII.3 Compuesto C: N-( $\beta$ -hidroxipropil) granatano-3-espiro-5'-hidantoina monohidratada.	
VII.4 Compuesto D: N-Metiltropano-3-espiro-5'-imidazolona.	
VIII. ANALISIS CONFORMACIONAL	124

#### IV

- VIII.1 Método de Altona, Geise y Romers.
- VIII.2 Método de Cremer y Pople.
- VIII.3 Método de Duax y Norton.
- VIII.4 Aplicación de tres métodos.

IX.	CONCLUSIONES.	139
X.	BIBLIOGRAFIA.	144

## I. INTRODUCCION



## 1.- INTRODUCCION

Diferentes tipos de derivados heterocíclicos espiránicos de la hidantoina han sido objeto de estudios químicos (1,2) y estructurales debido a sus importantes propiedades farmacológicas ya que todos ellos presentan propiedades anticonvulsivas y antiarrítmicas.

El interés se ha centrado en el estudio de las posibles conformaciones de los biciclo que forman parte de estos compuestos en vista de la diversidad de opiniones existentes sobre las conformaciones preferidas. Muchos de estos derivados pertenecen al sistema  $[3,3,1]$  biciclo nonano, sistema que se ha estudiado usando diversas técnicas; el empleo de NMR en el 3- $\alpha$ -granatanol (3) parece indicar un equilibrio entre las conformaciones silla y bote para el anillo de piperidinol, por otro lado estudios con IR (4) pusieron de manifiesto la presencia de una conformación de doble silla para el mismo sistema.

Recientemente se han resuelto diversas estructuras de compuestos pertenecientes a este sistema: 1-p-bromo-bencenosulfoniloximetil-5-metilbiciclo  $[3,3,1]$ nonan-9-ol (5), 2-cloro biciclo  $[3,3,1]$ nonan-9-ona (6), 1,7-dicarbometoxi-3 $\alpha$ ,7-metano-3 $\alpha$ H-decahidro-ciclopentacicloeteno-2,10-diona (7), 9-benzoil-3 $\alpha$ -bromo-2 $\beta$ -hidroxi-9-azabicyclo  $[3,3,1]$ nonano (8) y 1,2,4,6,5,8-hexametil-8-N-acetamidobicyclo  $[3,3,1]$ -3-azanon-2-ene (9), N-metilgranatano-3-espiro-5'-hidantoina (10) y N-(8-hidroxietyl)granatano-3-espiro-5'-hidantoina (11) entre otros.

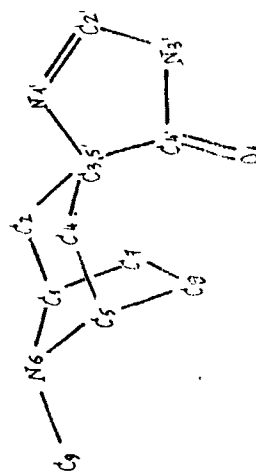
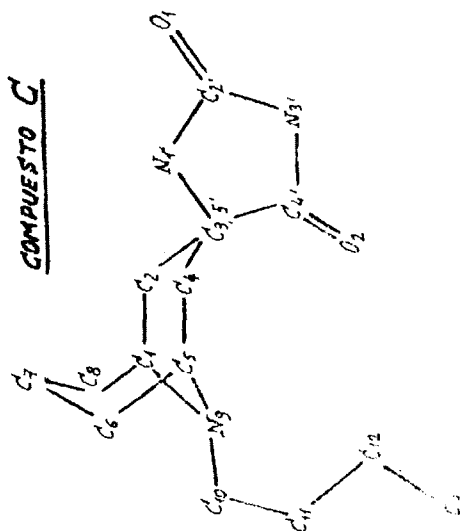
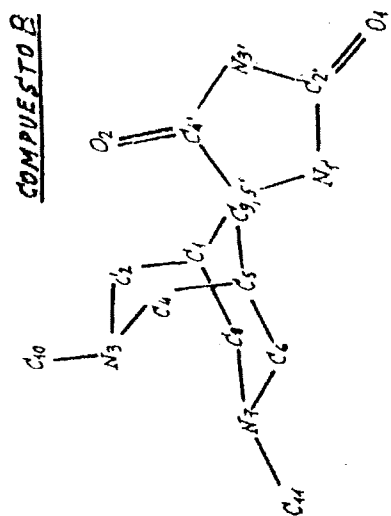
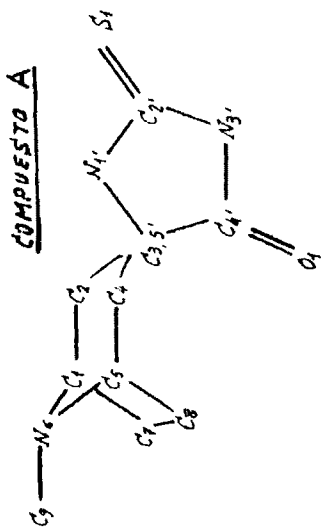
Estos estudios han mostrado que el biciclo  $[3,3,1]$  nonano adopta una conformación de doble silla en todos los compuestos excepto en el 1,7-metoxi-

carbonil-3 $\alpha$ ,7-metano-3 $\alpha$ H-decahidrociclopentaciclooctano-2,10-diona en el cual aparece una conformación bote-silla parcial, en el 9-benzoil-3 $\alpha$ -bromo-2 $\beta$ -hidroxi-9-azabicyclo[3,3,1]nonano con una conformación bote-silla, lo mismo en el N-( $\beta$ -hidroxietil)granatano-3-espiro-5'-hidantoina. En el N-metilgranatano-3-espiro-5'-hidantoina a partir de datos de NMR se encontró una conformación bote-silla pero los resultados del estudio estructural por métodos de difracción de rayos X mostraron que al menos en estado sólido la conformación es silla-silla.

El anillo de piperidina está incluido en todos estos compuestos y es también del mayor interés establecer la posición del grupo sustituido en el átomo de nitrógeno ternario, ya que tampoco hay perfecto acuerdo en si la posición es axial o ecuatorial. Según Visser, Manassen y De Vries (12) en el hidrobromuro de tropina, el CH<sub>3</sub> está en posición ecuatorial. Closs (13) también comparte esa opinión, Mac Gillavry y Fodor (14) encuentran que en el N-ethyl-nortropine metobromuro el último grupo CH<sub>3</sub> introducido lo hace en posición ecuatorial de acuerdo con la predicción de Fodor (15). Schenk, Mac Gillavry, Skolnek y Laand (16) en la pseudotropina, y Vooren, Schenk y Mac Gillavry en el  $\alpha$ -clorotropano (17) también encuentran el sustituyente sobre el N en posición ecuatorial, atribuyéndolo a la presencia de puentes de hidrógeno uniendo las moléculas. Sin embargo en el N-metiltropano-3-espiro-5'-hidantoina (18) que también presenta puentes de hidrógeno se encuentra el grupo CH<sub>3</sub> unido al N piperidínico en posición axial.

Para contribuir a dilucidar estos aspectos se llevó a cabo la resolución de las estructuras cristalinas de los siguientes compuestos:

- A. N-metiltropano-3-espiro-5'-monotiohidantoina.
- B. 3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-espiro-5'-hidantoina.
- C. N-( $\beta$ -hidroxipropil)granatano-3-espiro-5'-hidantoina monohidratada.



D. N-Metiltropano-3-espiro-5'-imidazolona.

En el compuesto A el anillo de hidantoína se ha substituido por un anillo de monotiohidantoína.

En el B el biciclo está formado por dos anillos piperídínicos.

En el C tenemos un compuesto monohidratado.

Y en el D el anillo imidazolona ocupa el lugar del de hidantoína.

Todos estos cambios se han realizado con el fin de estudiar su influencia en las conformaciones de los diferentes biciclos y en la posición de los substituyentes. Fig. 1.

Dada la finalidad del trabajo se describirá paralelamente la determinación de las estructuras de los cuatro compuestos, al objeto de ir contrastando los resultados obtenidos en cada uno y poder discutir las analogías y diferencias existentes entre ellos, pues los cuatro guardan entre sí una estrecha relación.

## II. ESTRUCTURA CRISTALINA

## II.- ESTRUCTURA CRISTALINA

La materia cristalina es un medio simétrico constituido por bloques unitarios repetidos periódicamente en el espacio, de manera que al incidir un haz de rayos X sobre el cristal se producen espectros de difracción. El estudio de estos espectros permite conocer la forma, tamaño y simetría de la celdilla unidad.

Por otra parte las intensidades de los máximos de difracción están íntimamente relacionadas con la densidad electrónica en dicha celdilla. Esto permite determinar las posiciones de los átomos y en consecuencia el tipo de enlace entre ellos así como la configuración y conformación molecular.

En un cristal se cumple la invarianza de traslación debido a la periodicidad de propiedades físicas del mismo por lo que pueden expresarse mediante un desarrollo análogo a las series de Fourier. Las intensidades de los máximos de difracción  $I_{hkl}$  son proporcionales a los cuadrados de los "factores de estructura"  $F_{hkl}$  coeficientes de la correspondiente serie de Fourier que representan la amplitud de la resultante de las ondas difundidas en la dirección  $hkl$  por los átomos de la celdilla unidad.

El factor de estructura es una magnitud compleja de cuya magnitud in forman directamente los espectros de difracción; no ocurre lo mismo con las correspondientes fases cuyo conocimiento presenta grandes dificultades, por lo que no es posible una determinación inmediata de la densidad electrónica del cristal.

Para resolver este "problema de las fases" se han arbitrado diferen-

tes métodos entre los que se encuentran los llamados "métodos directos" o estadísticos, basados en relaciones matemáticas que resultan muy adecuados en la determinación estructural de sustancias orgánicas, como las que se trata de estudiar en esta memoria en las que no existen elementos de elevado número atómico.

Una vez asignadas las fases a los correspondientes factores de estructura, se obtienen desarrollos en serie de Fourier de la densidad electrónica, a partir de las cuales se comprueban las posiciones atómicas de los distintos átomos que integran la molécula, procediendo a un afinado previo de sus coordenadas. Posteriormente, se lleva a cabo un refinamiento de todos los parámetros atómicos, mediante un método de mínimos cuadrados que tiene en cuenta también la posible anisotropía de la vibración térmica de los átomos.

Finalizado el proceso de refinamiento se pasa al estudio y discusión de la estructura molecular encontrada, atendiendo a consideraciones de tipo físico y químico.

### 11.1.- Selección de cristales. Sistema cristalino y constantes reticulares

Se hizo una primera selección de los cristales de los cuatro compuestos con ayuda del microscopio y del goniómetro. Se atendió a la forma y tamaño de los cristales con el fin de minimizar los efectos de absorción para la radiación utilizada. El aspecto de los cristales es de prismas incoloros para todos los compuestos.

Para que el efecto de absorción sea el menor posible se eligen cristales que tengan un tamaño aproximado al óptimo (19).

En la Tabla (1) se recogen los valores correspondientes al coeficiente de absorción  $\mu$ , así como las medidas de los cristales utilizados en la recogida de datos.

Se hizo la determinación previa de los elementos de simetría y las dimensiones de la celdilla unidad por medio de los siguientes diagramas de difracción de rayos X: Oscilatorios alrededor de los ejes cristalográficos  $a$  y  $b$ , Weissenberg ecuatoriales en las mismas orientaciones y Weissenberg con equiinclinación de distintos niveles según las mismas direcciones.

Se observa en los diagramas de oscilación de los compuestos A y D simetría de reflexión respecto de la línea ecuatorial, lo que indica la existencia de planos de simetría perpendiculares a los ejes cristalográficos. Tanto en los diagramas Weissenberg como en los de los distintos niveles se aprecia simetría de reflexión respecto de los ejes recíprocos que distan entre sí  $45 \text{ mm} \approx 90^\circ$  lo que demuestra la existencia de tres ejes binarios. Se saca de ello la conclusión de que los cristales de los compuestos A y D pertenecen al sistema rómbico grupo de Laue de simetría  $mmm$ .

En los diagramas correspondientes al compuesto B, se observó lo siguiente: el diagrama oscilatorio alrededor del eje cristalográfico  $a$  no



TABLA 1

Compuesto	Tamaño de los cristales	Coefficiente de absorción $\mu$
A	0.30x0.45x0.35 mm	$\mu(\lambda_{\text{Mo}}) = 2.7483 \text{ cm}^{-1}$
B	0.20x0.20x0.40	$\mu(\lambda_{\text{Mo}}) = 0.8855$
C	0.25x0.30x0.20	$\mu(\lambda_{\text{Cu}}) = 8.0625$
D	0.20x0.35x0.25	$\mu(\lambda_{\text{Cu}}) = 6.5806$

mostró simetría alguna, en el diagrama de Weissenberg del nivel  $0kl$  se observa simetría alrededor de los ejes  $b^*$  y  $c^*$  y hay una distancia entre ellos de 45 mm lo que indica la existencia de un ángulo de  $90^\circ$ . Por tanto el cristal pertenece al sistema monoclinico. Examinando el primer nivel Weissenberg se determinaron los ejes  $b^*$  y  $c^*$  ya que el eje  $c^*$  mantiene la simetría en este nivel mientras que el  $b^*$  la pierde.

Análogos hechos se manifiestan en los diagramas del cristal del compuesto C.

Por tanto se llega a las siguientes conclusiones. En los cristales de los compuestos B y C existe un eje binario que coincide con el cristalográfico  $b$  y un plano de simetría perpendicular a este eje, consecuentemente los cristales presentan simetría del grupo de Laue  $2/m$  perteneciente al sistema monoclinico.

Las condiciones de reflexión así como los grupos espaciales posibles y sus puntos equivalentes para los cuatro compuestos, se dan en la Tabla 2.

La existencia de todas las reflexiones  $hkl$  indican una red primitiva. Las reflexiones  $h00$ ,  $0k0$  y  $00l$  con  $h=2n$ ,  $k=2n$  y  $l=2n$  indican ejes helicoidales binarios según las tres direcciones reticulares, las  $hk0$  con  $h=2n$  muestran la existencia de plano de deslizamiento perpendicular a  $c$  con deslizamiento  $a/2$ , las  $h0l$  con  $h+l=2n$  indican plano de deslizamiento perpendicular a  $b$  con traslación  $a/2+c/2$  y por fin las reflexiones  $0kl$  con  $k+l=2n$  son consecuencia de un plano de deslizamiento perpendicular a  $a$  con deslizamiento  $b/2+c/2$ .

En los cristales de los compuestos A, B y C, el grupo espacial queda determinado inequívocamente mientras que en los del D hay dos grupos posibles, uno céntrico y otro acéntrico.

En la Figura 2 se muestra gráficamente las simetrías que corresponden a cada grupo espacial.

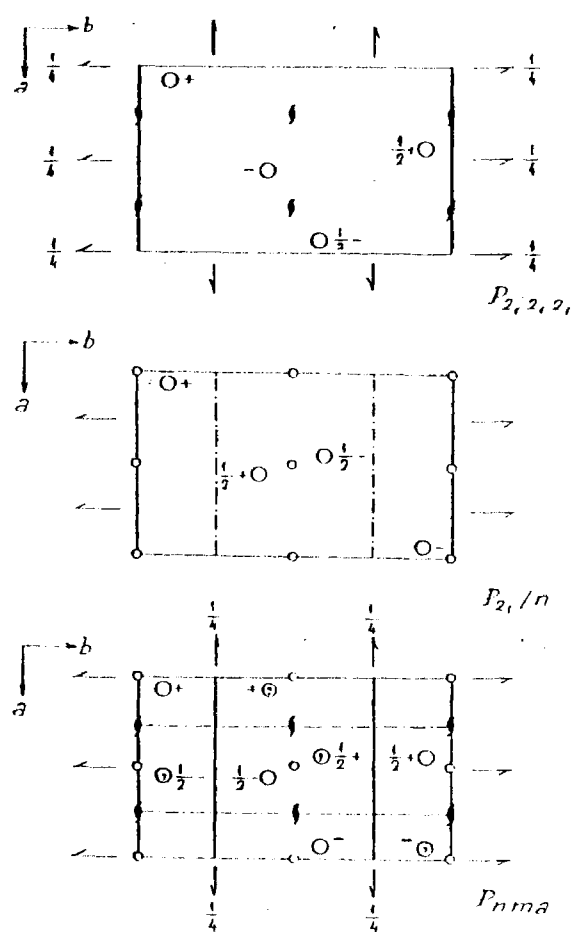


Figura 2

TABLA 2

Compuesto	Reflexiones							Grupo espacial	
	hkl	hk0	h0l	0kl	h00	0k0	00l	céntrico	acéntrico
A	todas	todas	todas	todas	$h=2n$	$k=2n$	$l=2n$		$P2_12_12_1$
B	todas	todas	$h+l=2n$	todas	$h=2n$	$k=2n$	$l=2n$	$P2_1/n$	
C	todas	todas	$h+l=2n$	todas	$h=2n$	$k=2n$	$l=2n$	$P2_1/n$	
D	todas	$h=2n$	todas	$k+l=2n$	$h=2n$	$k=2n$	$l=2n$	$Pnma$ ó $Pna2_1$	

A partir de los diagramas obtenidos se hizo un cálculo previo de las constantes reticulares que se determinaron posteriormente, usando datos del difractómetro automático de monocristal. Se tomaron medidas de los "centroides" de intensidad de los picos de difracción a lo largo de nueve líneas reticulares que pasan por el origen de la red recíproca (20). Se refinaron por mínimos cuadrados. Se tomaron 30 reflexiones en cada caso. Los valores obtenidos con sus desviaciones standard vienen dadas en la Tabla 3.

TABLA 3

Compuesto	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
A	11.081(1)	10.156(1)	9.236(1)	90	90	90
B	13.260(1)	13.116(1)	6.890(1)	90	98.47(1)	90
C	12.390(1)	12.108(1)	9.213(1)	90	93.80(3)	90
D	9.901(1)	8.362(1)	12.059(1)	90	90	90

### 11.2.- Determinación de la densidad y número de moléculas de la celdilla unidad.

La densidad de cada uno de los compuestos se determinó por el método de flotación utilizando una disolución de yoduro potásico en agua destilada, cuya densidad se obtuvo a su vez por método picnométrico.

Una vez determinadas las constantes reticulares y la densidad de los compuestos, se calculó el número de moléculas por celdilla unidad mediante la fórmula

$$Z = \frac{V \cdot \rho_x}{P_m \cdot 1.65 \cdot 10^{-24}} \quad (1)$$

donde V es el volumen de la celdilla,  $\rho_x$  la densidad determinada experimentalmente y  $P_m$  la masa molecular.

Los átomos de la celdilla unidad están relacionados por los elementos de simetría del grupo espacial, por lo que no es necesario determinar todas las posiciones atómicas sino solamente aquellas contenidas en la parte asimétrica de la molécula. Como en los compuestos A, B y C hay 4 posiciones equivalentes y el contenido de la celdilla es  $Z = 4$ , solamente hay que situar en dicha celdilla, una sola molécula en posición general.

En el compuesto D, la posición general en su grupo espacial tiene una multiplicidad 8 y en la unidad asimétrica hay 4 moléculas. Habrá que situarlas en posición especial con una multiplicidad 4.

En la Tabla 4 se recogen todos estos resultados, incluidos los puntos equivalentes.

La celdilla unidad en los cuatro compuestos está integrada por cuatro moléculas.

TABLA 4

Compuesto	Volumen	Masa molecular	Densidad calculada	Densidad medida	Nº de moléculas de la celdilla unidad
A	1041.0	225.3	1.42	$1.40 \pm 0.02$	$3.86 \approx 4$
B	1186.7	238.3	1.33	$1.32 \pm 0.02$	$3.88 \approx 4$
C	1384.4	285.3	1.37	$1.38 \pm 0.02$	$3.85 \approx 4$
D	999.0	193.2	1.28	$1.30 \pm 0.02$	$3.96 \approx 4$

## Posiciones equivalentes

A ( $P2_12_12_1$ )			B y C ( $P2_1/n$ )			D (Pnma)		
x	y	z	x	y	z	x	y	z
$1/2-x$	$\bar{y}$	$1/2+z$	$1/2+x$	$1/2-y$	$1/2+z$	$1/2+x$	$1/2-y$	$1/2-z$
$1/2+x$	$1/2-y$	$\bar{z}$	$\bar{x}$	$\bar{y}$	$\bar{z}$	$\bar{x}$	$1/2+y$	$\bar{z}$
$\bar{x}$	$1/2+y$	$1/2-z$	$1/2-x$	$1/2+y$	$1/2-z$	$1/2-x$	$\bar{y}$	$1/2+z$
						$\bar{x}$	$\bar{y}$	$\bar{z}$
						$1/2-x$	$1/2+y$	$1/2+z$
						x	$1/2-y$	z
						$1/2+x$	y	$1/2-z$



### III. FACTORES DE ESTRUCTURA

### III.- FACTORES DE ESTRUCTURA

El paso siguiente en la determinación de una estructura será la medida de las intensidades de difracción, a partir de las cuales se calcularán los módulos de los factores de estructura cuya expresión es

$$\vec{F}(hkl) = \sum_{j=1}^{j=\infty} f_j \exp 2\pi i (hx_j + ky_j + lz_j)$$

donde  $f_j$  es el factor de scattering.

#### III.1.- Datos difractométricos

El análisis roentgenográfico del cristal se realizó mediante un difractómetro automático Philips PW 1100 que proporcionó los parámetros de la celdilla unidad, los índices correspondientes a cada reflexión, así como las intensidades respectivas. Las condiciones experimentales de toma de datos se dan en la Tabla 5.

La medida de las intensidades de cada reflexión se realizó según un barrido  $\omega$ -2 $\theta$ , tomando medidas de los fondos a ambos lados del pico. El cálculo de la intensidad neta de cada reflexión viene dada por la expresión

$$I_{\text{neta}} = KF [I_{\text{pico}} - \tau(I_{f1} + I_{f2})]$$

siendo K la velocidad de barrido del perfil de difracción expresada en grados por segundo.

TABLA 5

	A	B	C	D
$\omega$ -2 $\theta$ scan técnico, entre	2 y 30°	2 y 33°	2 y 65°	2 y 66°
Velocidad del scan(grados/seg.)	0.0280	0.0400	0.0400	0.0200
Amplitud del scan(grados)	1.20	1.20	1.30	1.30
N° máximo de veces que se repite una medida	1	1	1	1
N° de reflexiones de referencia	2	2	2	2
Longitud de onda usada	0.7107	0.7107	1.5418	1.5418 Å
Máximo de h, k, l	14 13 11	21 21 11	15 15 11	12 10 15
N° de reflexiones medidas	1714	4960	2638	1044

Siendo

$$K = \frac{60 v}{N \cdot \Delta\omega}$$

$$\tau = \frac{t_s}{t_{f1} + t_{f2}}$$

con:

V : velocidad de rotación en grados/seg.

N : número de veces que efectúa el barrido

$\Delta\omega$ : anchura de la región barrida en grados

$t_s$ : tiempo que tarda en hacer el barrido en grados

F : factor de filtro para intensidades grandes

$t_{f1}$  y  $t_{f2}$ : tiempos durante los cuales se miden los fondos

Para controlar el proceso de medida de intensidades, se midieron cada 90 minutos dos reflexiones de referencia, comprobándose el centrado del cristal y corrigiéndolo si el error era superior a  $0.1^\circ$  mediante el cálculo de una nueva matriz de orientación de los ejes cristalográficos respecto a los ejes del difractómetro.

La desviación standard  $\sigma(I)$  asignada a cada valor de la intensidad se calculó mediante la expresión

$$\sigma^2(I) = K^2 |F^2| |I_{\text{pico}} - (I_{f1} + I_{f2})|^2 (F^2 + F^4) |I_{\text{pico}} + 2(I_{f1} + I_{f2})|^2$$

dada a través del método standard de propagación de error despreciando covarianzas.

Las intensidades registradas se clasifican en observadas y no observadas de acuerdo con el siguiente criterio: observadas aquellas que cumplen la condición  $I \geq \lambda \sigma(I)$ , donde  $\lambda$  usualmente se toma como 1, 2 ó 3 y siendo  $\sigma(I)$  la desviación standard de las intensidades.

### III.2.- Correcciones

Hasta aquí disponemos de las intensidades de los haces difractados catalogados según el criterio antes citado, pero para la resolución de una estructura cristalina es necesario conocer los módulos de los factores de estructura referidos a una escala absoluta (21).

La relación que liga las intensidades con los módulos de los factores de estructura es

$$|F_{hkl}| = \frac{K I_{hkl}}{L_p} \cdot A$$

donde:

L: es el factor de Lorentz que supone la corrección para la dispersión del haz de rayos X por el tiempo durante el cual está en posición de difractar y depende del método de medida empleado. Para las medidas con difractómetro automático según el método de 2 $\theta$ -scan, el factor de Lorentz toma el valor  $L = 1/\sin 2\theta$ .

p: es el factor de polarización que es independiente del método usado en la medida y supone la corrección debida a la polarización parcial que sufre el haz de rayos X al pasar a través del cristal y que al difractarse se polariza. El factor de polarización es función del ángulo  $2\theta$  y disminuye de forma lineal con  $\cos^2 2\theta$ .

K: es una constante que depende de las dimensiones del cristal y la intensidad del haz y para la técnica utilizada vale  $K = \frac{1+\cos^2 2\theta}{2}$

A: factor de absorción de la radiación por el compuesto y que depende del tamaño y forma del cristal. Dado el pequeño tamaño de los cristales y la composición de las sustancias en estudio, no se ha aplicado esta corrección.

### III.3.- Factores de escala y térmicos

Ya que las intensidades obtenidas tienen valores relativos, los módulos de los factores de estructura calculados a partir de ellas, una vez hechas las correcciones por los factores de Lorentz y polarización, poseen también valores relativos proporcionales a los valores absolutos, mediante el ajuste del factor de escala,  $K$ :

$$F_{\text{obs}}(hkl) = K F_{\text{cal}}(hkl)$$

La expresión del factor atómico para el átomo real viene dada por la ecuación

$$f_{\text{rel}} = f_{\text{oi}} \cdot K \cdot e^{-B \sin^2 \theta / \lambda^2} \quad (1)$$

donde:

$f_{\text{oi}}$ : Es el factor atómico "scattering" para el átomo en reposo absoluto (22).

En los cuatro compuestos estudiados, se tomaron los valores de los factores atómicos "scattering" también en la Tablas Internacionales (23).

$B$ : Es el factor de temperatura homogéneo e isotrópico, e igual a  $8\pi^2 \bar{u}^2$ , siendo  $\bar{u}^2$  el valor de la amplitud cuadrática media de la vibración atómica.

$K$ : Es una constante de proporcionalidad que se utiliza para pasar los factores de estructura observados a factores de estructura absolutos medidos en electrones.

En los cuatro compuestos, el factor de temperatura isotrópico medio para todos los átomos,  $B$ , y el factor de escala  $K$ , se calcularon siguiendo

el método descrito por Wilson (24), que toma como datos los factores de estructura relativos y los factores atómicos "scattering" relacionados según la expresión (1) que elevada al cuadrado y tomando logaritmos neperianos promediados en  $\sin \theta/\lambda$  nos lleva a una expresión del tipo

$$\ln \langle |F_{rel}|^2 / \Sigma f_{oi}^2 \rangle = 2 \ln K - 2B \sin^2 \theta / \lambda^2$$

Detallaremos solamente la explicación para el compuesto A, ya que en todos los demás se hace de forma semejante.

La representación de  $\ln \langle |F_{rel}|^2 / \Sigma f_{oi}^2 \rangle$  frente a  $\sin^2 \theta / \lambda^2$  define una recta (Fig.3) de pendiente  $-2B$  y ordenada en el origen  $c$ ;  $c$  está relacionado con  $K$  mediante la expresión  $K = 1/\sqrt{c}$ .

Los valores obtenidos para los cuatro compuestos se dan en la Tabla 6.

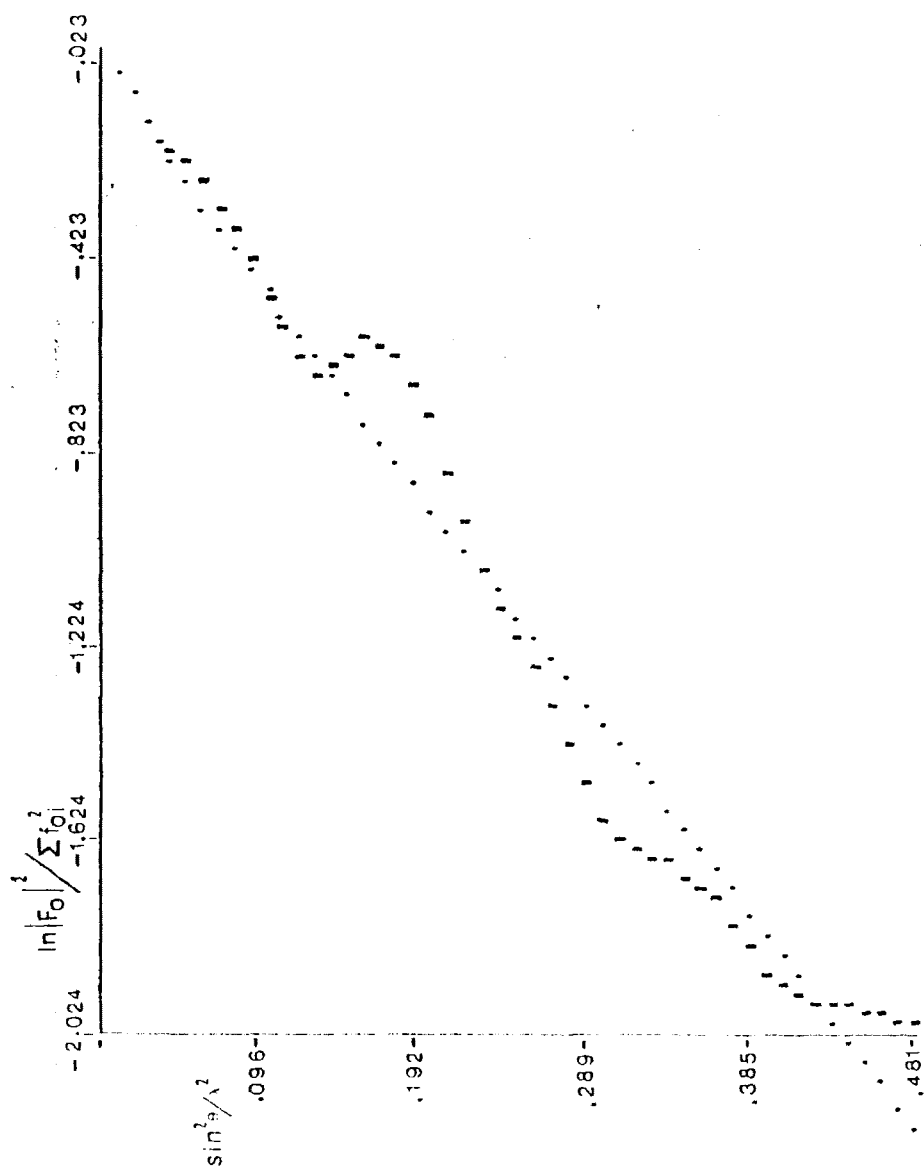


Fig. 3 - A



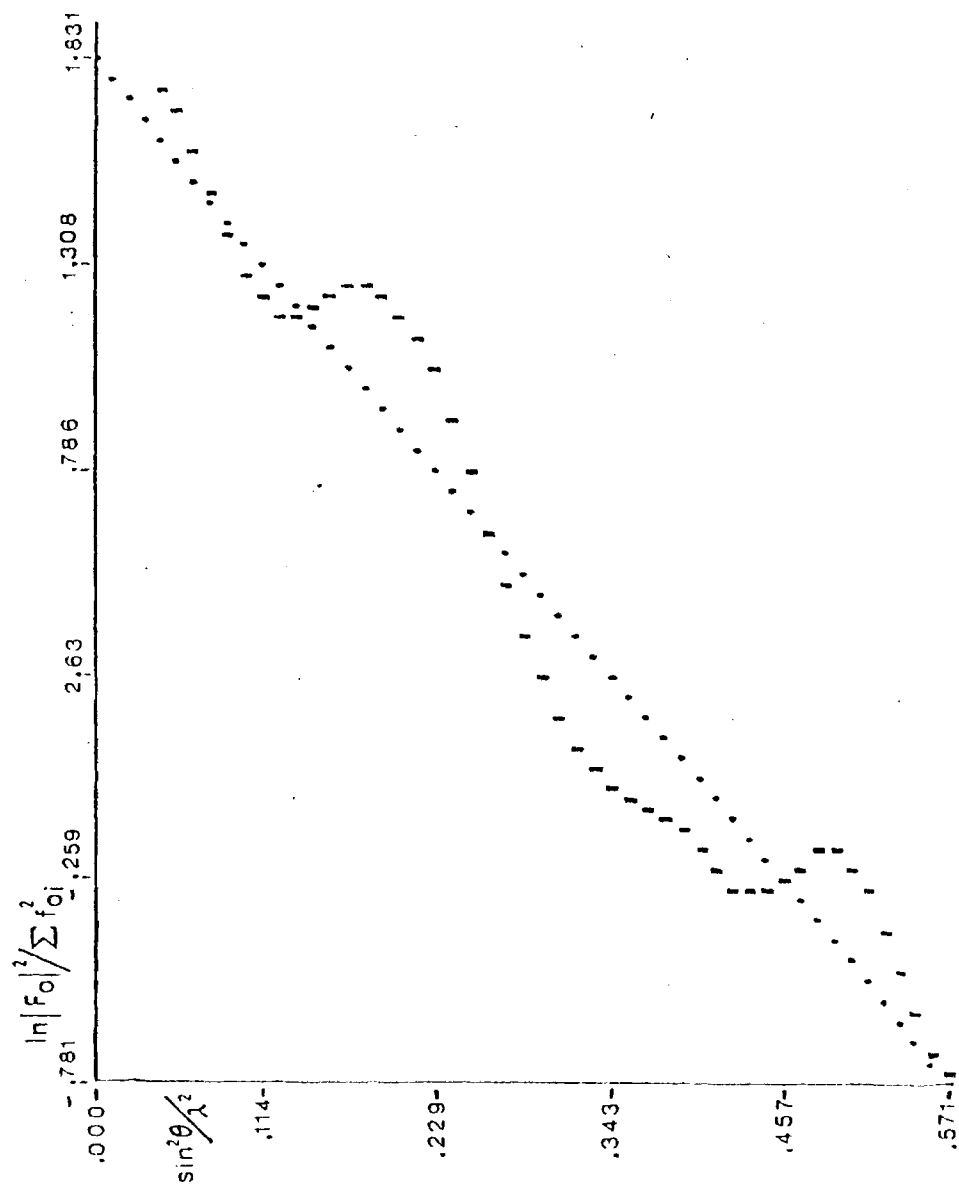


Fig. 3 - B

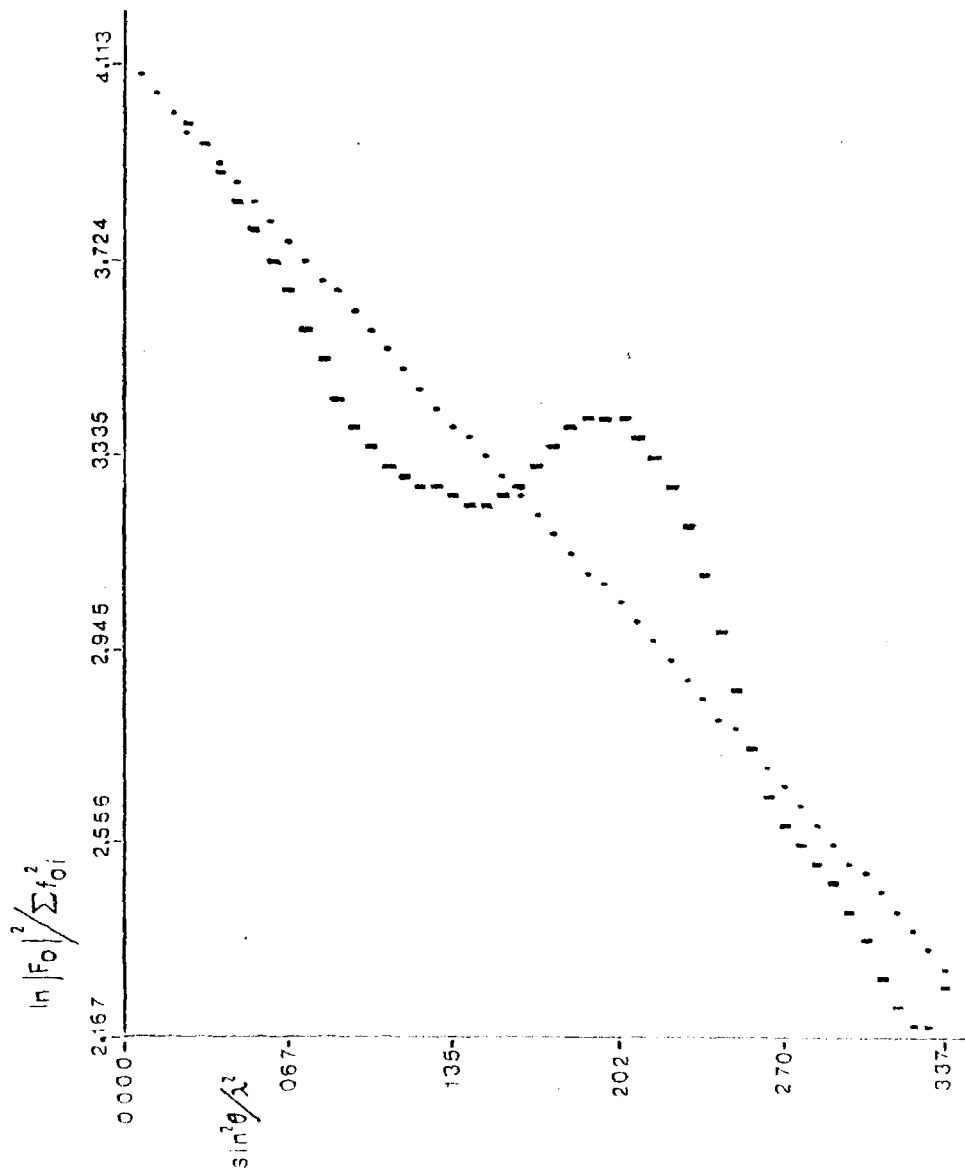


Fig. 3 - C

Fig. 3 - D

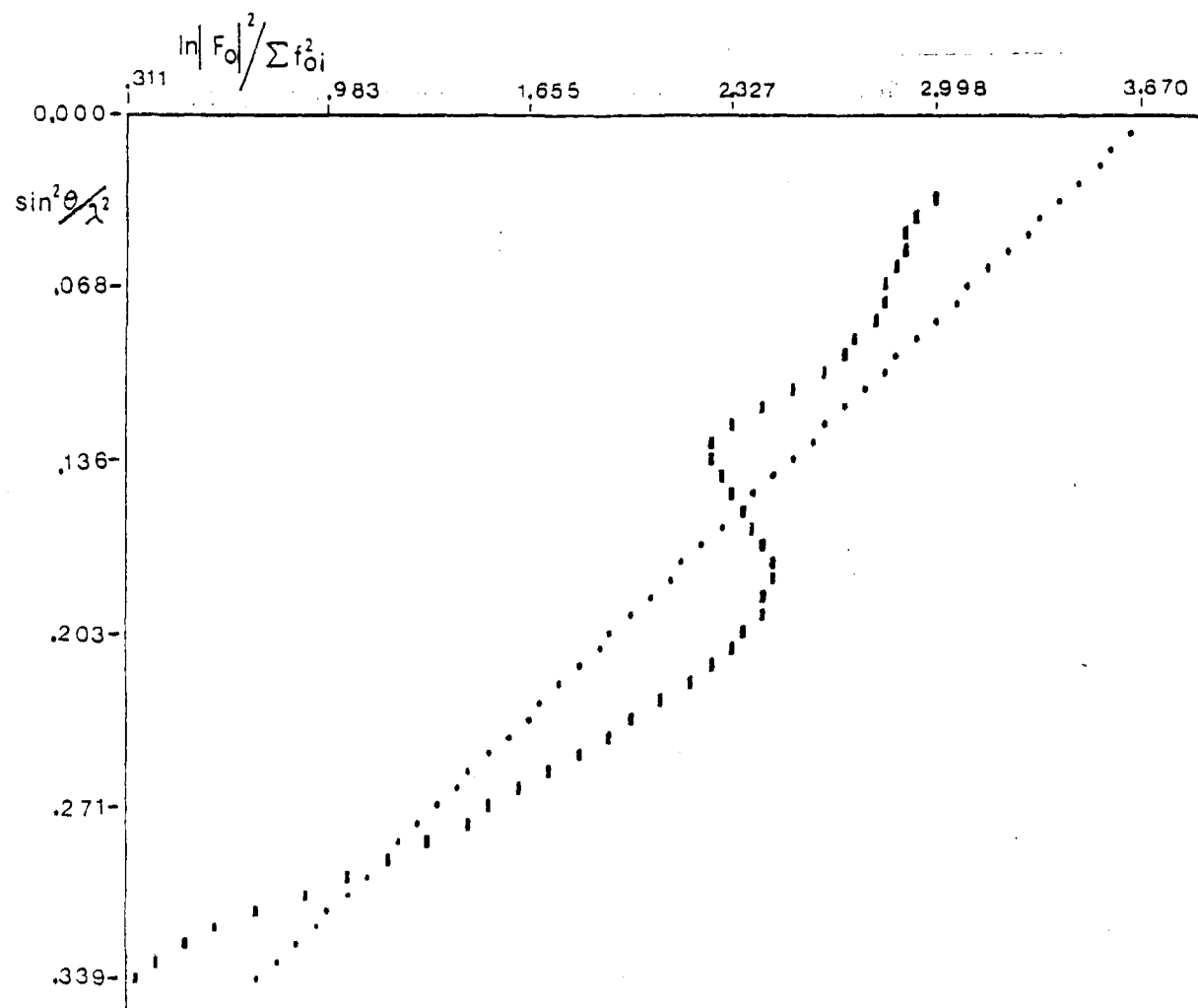


TABLA 6

	Factor temperatura (B)	Factor escala (K)
A	2.451	0.9158
B	2.389	0.3718
C	3.020	0.1141
D	4.480	0.1488

#### III.4.- Test de centro de simetría

Como se ha explicado en capítulos anteriores, el estudio de las extinciones sistemáticas para ciertos grupos de reflexiones nos llevan a determinar el grupo espacial, pero en algunos casos hay la incertidumbre de si existe o no centro de simetría.

Para resolver esta indeterminación se puede realizar un estudio de la distribución estadística de los valores de los módulos de los factores de estructura normalizados  $|E|$  (25).

A partir de esta distribución se pueden comparar los valores experimentales medios ( $|E|^2$ ,  $|E^2-1|$ ,  $|E|$ ) con los valores teóricos correspondientes a redes céntricas y acéntricas

$$E_n^2 = \frac{KF_h^2}{N \sum_1 \sum_j f_j(h)}$$

En el caso presente solo hay indeterminación de centro de simetría en el compuesto D, puesto que las extinciones sistemáticas llevaron a los grupos espaciales  $Pnma$  centrosimétrico y  $Pna 2_1$  acéntrico.

Los valores experimentales obtenidos junto con los teóricos se dan en la Tabla 7. Se eligió por consecuencia, el grupo espacial centrosimétrico.

TABLA 7

D	$ E $	$ E^2 $	$ E^2-1 $	
	0.798	1.000	0.968	Teórico céntrico
	0.886	1.000	0.736	Teórico acéntrico
	0.731	1.000	1.135	$ E_1 $
	0.738	1.001	1.127	$ E_2 $
	0.755	1.000	1.072	$ E_3 $
	0.762	1.001	1.059	$ E_4 $
				Experimental

#### IV. METODOS DIRECTOS

#### IV.- METODOS DIRECTOS

Existe un gran número de procedimientos para la determinación directa del problema de las fases. Casi todos están basados en los mismos principios fundamentales, pero difieren en la manera de manejar los datos y extraer los resultados.

Kitaigorodskii, Woolfson y Karle han abordado el problema de una manera tanto teórica como práctica. En un principio el problema de resolución de estructuras por métodos directos se limitó a grupos espaciales centrosimétricos, pero recientemente se ha despertado un gran interés por otras simetrías que presentan mayores dificultades como son los grupos no centrosimétricos.

En conjunto, estos métodos se basan en la teoría de las desigualdades y en las probabilísticas.

Uno de los más recientes intentos para relacionar fases con intensidades lleva al desarrollo de las desigualdades de Harker-Kasper (26). Las expresiones que resultan de la combinación del factor de estructura con ciertas inequaciones clásicas, proporcionan el primer método de determinación de la fase de una reflexión.

Considerando las expresiones que definen un factor de estructura se puede llegar a la evidente relación

$$|F_{hkl}|^2 < F_{000}^2$$

a la que si se añade la condición de centrosimetría, será:



$$|F_{hkl}|^2 < F_{000} \left| \frac{1}{2} F_{000} + \frac{1}{2} F_{2h,2k,2l} \right|$$

y dividiendo ambos miembros por  $F_{000}$  y haciendo

$$U_{hkl} = \frac{F_{hkl}}{F_{000}}$$

resulta

$$U_{hkl}^2 < \frac{1}{2} + \frac{1}{2} U_{2h,2k,2l}$$

en donde el segundo sumando de la derecha puede tener signo + o - ya que la única incógnita es la fase de  $U_{2h,2k,2l}$ .

Si las magnitudes de  $U_{hkl}$  y  $U_{2h,2k,2l}$  son suficientemente grandes y se selecciona el signo + para el último, la inequación permanece. Para que esto ocurra las reflexiones usadas deben tener amplitudes que sean fracciones muy considerables de  $F_{000}$ , es decir, deben representar el scattering en fase de la mayoría de los electrones de la celdilla.

Desgraciadamente tales reflexiones no son frecuentes en cristales de compuestos orgánicos. Si se consideran otros elementos de simetría además del centro, se pueden deducir nuevas desigualdades que aunque resultan más complicadas pueden ser más efectivas y no requieren  $U$  demasiado grandes.

Si el átomo real se considera puntual puede definirse un factor de estructura unitario tal que

$$U_{hkl} = \frac{F_{hkl,puntual}}{F_{000}}$$

o bien, recordando que

$$\sum_i^N Z_i = F_{000}$$

$$U_{hkl} = \frac{F_{hkl}}{e^{-B(\sin^2 \theta)/\lambda^2} \sum_i^N f_{oi}}$$

y si se usa el valor de factor de scattering que incluye el efecto de temperatura

$$U_{hkl} = \frac{F_{hkl}}{\sum_i^N f_i}$$

Así  $U$  es un factor de estructura que tiene la misma fase que  $F$ , pero sus magnitudes están comprendidas entre  $-1$  y  $+1$ , correspondiendo estos valores extremos a los casos en que todos los átomos difracten en fase.

Por otra parte, los  $|U|$  pueden también calcularse por sumación sobre las posiciones atómicas

$$U_{hkl} = 2 \sum_i^{N/2} n_i \cos 2\pi(hx_i + ky_i + lz_i)$$

donde llamamos  $n$  al factor de scattering correspondiente

$$n_i = \frac{f_i}{\sum_j f_j}$$

$n_i$  es una función de  $\theta$  y si todos los átomos son parecidos

$$n_i = \frac{1}{N}$$

con lo que el valor medio de  $U$  viene expresado por la expresión

$$U_m = (\sum_i^N n_i^2)^{1/2} \approx \frac{1}{\sqrt{N}}$$

Según esta ecuación es obvio que no debe haber muchos átomos en la celdilla unidad fuera del promedio de  $|U|$ , lo que determina el valor del uso de las inecuaciones.

Mientras que algunas reflexiones pueden tener grandes  $|U|$  aún para grandes valores de  $N$ , la realidad es que su valor decrece rápidamente, hasta el punto que la estructura no puede ser determinada por inequaciones, y es preciso basarse en probabilidades, más que en certezas.

Por esta razón entre otras, Karle y Hauptmann(27) han introducido el factor de estructura normalizado  $E_{hkl}$ , dado por

$$E_{hkl}^2 = \frac{U_{hkl}^2}{\bar{U}^2}$$

Los  $E$ , tienen ciertas ventajas matemáticas para su uso en cálculos de probabilidades, pues principalmente llevan la normalización de toda clase de reflexiones a una base común, con lo que es posible evitar otros errores en la comparación de conjuntos especiales de reflexiones.

Si consideramos solamente las reflexiones observadas en la expresión de  $E_{hkl}^2$  es preciso introducir un factor  $\epsilon$  que representa la fracción de reflexiones omitidas según las sistemáticas ausencias de cada grupo espacial, con lo que

$$E_{hkl}^2 = \frac{U_{hkl}^2}{\epsilon \sum_i^N n_i^2}$$

o bien

$$E_{hkl}^2 = \frac{|F_{hkl}|^2}{\epsilon \sum_i^N f_i^2}$$

El efecto de incluir  $\epsilon$  en el cálculo de  $|E|$  es reducir la significación de las reflexiones que tienen grandes valores de  $|U|$ , pero que también pertenecen a clases que por razones de simetría de grupo espacial tienen un valor anormalmente grande de  $\bar{U}^2$ .

Para aquellas estructuras cuyos factores de estructura sean de un tamaño tal que las inecuaciones son inefectivas es necesario llevar a cabo otra aproximación al problema de determinación directa de las fases. En el rango de intensidades que son demasiado pequeñas para inecuaciones, pero que sin embargo son relativamente grandes, es posible obtener un conjunto de ecuaciones que sean probablemente verdaderas y de ellas extraer la información de las fases.

La base de este método es una publicación de Sayre (28) aunque anteriormente ya habían aparecido resultados matemáticos equivalentes (29).

Puede decirse, bajo ciertas restricciones que

$$F_{hkl} = \phi_{hkl} \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} F_{h'h',k-k',l-l'} \cdot F_{h-h',k-k',l-l'}$$

donde  $\phi_{hkl}$  es un factor de escala.

Como consecuencia de esta expresión de  $F_{hkl}$ , cualquier factor de estructura queda determinado por el producto de un par de factores de estructura cuyos índices  $h, k, l$  suman el dado.

A primera vista la ecuación anterior parece inútil pues para conocer las fases de una reflexión hay que conocer las de otras dos, pero Sayre puntualizó que para el caso en que  $F_{hkl}$  sea grande las series de  $F_{h'h',k-k',l-l'}$  y  $F_{h-h',k-k',l-l'}$  que la determinan tenderán a una dirección + o - que estará determinada por la confluencia en signo de los productos entre  $F$  grandes.

Para tres reflexiones grandes

$$S(F_{hkl}) \sim S(F_{h'h',k-k',l-l'}) \cdot S(F_{h-h',k-k',l-l'}) \quad (1)$$

donde  $S$  significa "signo de". Esta ecuación da la probabilidad de que  $F_{hkl}$  tenga un determinado signo.

Como consecuencia de la ecuación anterior, también podemos escribir

$$S(F_{2h,2k,2l}) = S(F_{hkl}) \cdot S(F_{hkl})$$

que representa el mismo resultado al que habíamos llegado con las desigualdades

$$U_{hkl}^2 < \frac{1}{2} + \frac{1}{2} U_{2h,2k,2l}$$

y es la razón por lo que en la práctica se usen más los métodos probabilísticos.

Cochran y Woolfson (30) determinaron la probabilidad de que la ecuación (1) se cumpla como

$$P = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \{ (\sigma_3/\sigma_2^3) | U_{hkl} U_{h'k'l'} U_{h-h',k-k',l-l'} | \}$$

donde

$$\sigma_3 = \sum_i^N n_i^3$$

$$\sigma_2 = \sum_i^N n_i^2$$

y  $n$  es el valor anteriormente definido como  $n_i = f_i / \sum f_j$ .

La ecuación anterior se puede poner de forma más apropiada para el cálculo como

$$P_+ (E_{2h,2k,2l}) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \left\{ \frac{\sigma_3}{2\sigma_2^3} |E_{2h,2k,2l}| (E_{hkl}^2 - 1) \right\}$$

donde  $P_+$  es la probabilidad de que  $U_{2h,2k,2l}$  tenga signo + y sin grandes errores puede usarse

$$P_+ (E_{hkl}) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \left( \frac{1}{\sqrt{N}} |E_{hkl}| \sum_{h'k'l'} E_{h'k'l'} E_{h-h',k-k',l-l'} \right)$$

El argumento de la tangente hiperbólica puede ser entero, positivo o negativo dependiente de la sumación de los valores de  $E$  y  $P_+$ , tendrá rangos entre 0 y 1.

Los valores de  $P_+$  menores que  $\frac{1}{2}$  son indicativos de que el signo de  $F_{hkl}$  es negativo con una probabilidad  $P_-$  dada por

$$P_- = 1 - P_+$$

Esta teoría solo puede aplicarse experimentalmente con complicados programas de cálculo para ordenadores de gran capacidad de datos.

Multan (31) es un compendio de una serie de programas concatenados, que usados adecuadamente puede llevar en un tanto por ciento alto de casos, a una resolución favorable del problema de las fases.

El sistema Multan en primer lugar, calcula los valores de factores de estructura normalizados, prepara los conjuntos de tres reflexiones con índices  $hkl$ ,  $h'k'l'$  y  $h-h'$ ,  $k-k'$ ,  $l-l'$  y hace converger este cálculo junto con la información del grupo espacial y determina el tipo de reflexiones requeridas para definir el origen asignando fases arbitrarias linealmente independientes a las reflexiones de mayor probabilidad según la relación  $\Sigma_2$  y cuyo número depende del grupo espacial.

Si la estructura es centrosimétrica se cumple la relación  $\Sigma_1$  sobre la base de que "la fase de cualquier reflexión de índices pares es probablemente cero"

$$\phi_{2h} \approx 0$$

de donde

$$\phi_h \approx \phi_h + \phi_{2h}$$

El error cometido en este proceso de asignación de fases es de  $\pm 45^\circ$ .

Estas reflexiones junto con las que fijan el origen se someten al criterio  $\Sigma_2$ , obteniendo así nuevas fases de acuerdo con la mayor probabilidad obtenida.

Si la estructura no es centrosimétrica se fija un enantiomorfo, que, con las reflexiones del origen constituirá el punto de partida para la expansión.

El grado de fiabilidad de que una fase sea correcta nos lo da el parámetro  $\alpha_h$  (32).

$$\alpha_h^2 = \left| \sum_h K_{hh'} \cos(\phi_h + \phi_{h-h'}) \right|^2 + \left| \sum_h K_{hh'} \sin(\phi_h + \phi_{h-h'}) \right|^2$$

en donde

$$K_{hh'} = 2\sigma_3\sigma_2^{-3/2} |E_h E_{h'} E_{h-h'}|$$

Se eliminan todas las reflexiones de bajo valor de  $\alpha_h$  y las que estén relacionadas con ellas. Los resultados sobre este esquema junto con las reflexiones de partida elegidas se dan en Tabla 8.

Se les aplica el criterio  $\Sigma_2$  y mediante la fórmula tangente

$$\operatorname{tg} \phi_h = \frac{\sum_h W_h U_{h-h'} |E_h E_{h-h'}| \sin(\phi_h + \phi_{h-h'})}{\sum_h W_h U_{h-h'} |E_h E_{h-h'}| \cos(\phi_h + \phi_{h-h'})} = \frac{T_h}{B_h}$$

se determinan y refinan las fases finales.

El peso asociado a la fase  $\phi_h$  es

$$W_h = \operatorname{tg} h \left( \frac{1}{2} \alpha_h \right)$$

donde

$$\alpha_h = |E_h| (T_h^2 + B_h)^{1/2}$$

pero conservando peso unidad para las reflexiones que formaron el conjunto

TABLA 8

Compuesto	Origen Reflexiones	Angulo	Otras reflexiones del set de partida	Nº reflexiones usadas
A	13 0 1	90°	5 0 1	200
	0 2 2	360	7 6 2	
	14 1 0	360		
B	3 6 -5	360	19 2 2	150
	3 8 4	360	8 4 2	
	4 9 3	360	14 10 -1	
			15 11 -1	
C	4 7 3	360	6 9 2	150
	7 3 -9	360	5 8 3	
	2 5 2	360	3 5 -3	
			2 8 -4	
			7 5 -5	
D	10 1 1	360	9 1 4	300
	5 1 9	360	3 2 11	
	2 1 6	360	1 1 11	



de arranque y peso cero a todas las reflexiones cuyas fases no estén determinadas.

A continuación se determinan las fases de todas las reflexiones relacionadas por  $\Sigma_2$  en un proceso iterativo de varios ciclos, hasta que al final de ellos se dispone de una serie de valores que constituyen, para cada conjunto de fases de partida, una posible solución.

Se obtuvieron varias soluciones para cada uno de los compuestos de las que se eligió la que en cada caso, respondía al mayor grado de fiabilidad.

Este grado de fiabilidad lo pone de manifiesto las "figuras de mérito" la primera de las cuales se llama "valor absoluto de la figura de mérito", ABS FOM. Su valor viene dado por

$$\text{ABS FOM} = \frac{\sum \alpha_h - \sum \alpha_r}{\sum \alpha_0 - \sum \alpha_r}$$

donde  $\alpha_r$  es la probabilidad para un conjunto de fases arbitrarias,  $\alpha_h$  la probabilidad calculada y  $\alpha_0$  la observada. Esta figura de mérito debe ser mayor que uno y en general a partir de 1.2 se puede considerar una buena solución.

La segunda figura de mérito es PSI CERO ( $\psi_0$ ) definida por

$$\psi_0 = \sum_h \left| \sum_{h'} E_h E_{h-h'} \right|$$

Cuanto más bajo es el valor de  $\psi_0$ , mejor es la solución probada.

La tercera figura de mérito es el RESIDUAL cuyo valor se expresa por la ecuación

$$E_h = K \langle E_h, E_{h-h'} \rangle_h$$

siendo K el factor de escala que se calcula mediante la expresión

$$K = \frac{\sum_h |E_h|}{\sum_h |\langle E_h, E_{h-h'} \rangle_{h'}|}$$

El RESIDUAL debe ser mínimo para fases correctas.

Por último, la figura de mérito combinada, FCOM, nos da una importante información sobre la solución conseguida, para cada conjunto de fases. La mejor solución será la que tenga el máximo valor de esta figura de mérito.

Las mejores figuras de mérito para cada uno de los compuestos están recopiladas en Tabla 9, junto con el número de reflexiones con valores más altos de  $|E|$  que se usaron en cada caso.

TABLA 9

Compuesto	Abs.Fom.	Psi Zero	Resid	Comb.Fom.
A	1.2488	797.2	18.29	2.0069
B	1.1163	1.050	15.30	2.6585
C	1.2679	106.0	10.74	2.6416
D	0.8560	333.0	46.14	2.8885

#### IV.1.- Síntesis de Fourier

En el análisis de la estructura cristalina tienen fundamental importancia dos expresiones: una de ellas representa el "factor de estructura",  $F_{hkl}$ , como función de los planos de reflexión y las posiciones de los distintos átomos que constituyen la estructura, y la otra de la densidad electrónica en términos de series de Fourier en los que intervienen estos factores de estructura.

Ya que la densidad electrónica es una propiedad del cristal, estructura triplemente periódica, se podrá representar por una serie de Fourier tridimensional cuyos coeficientes son los factores de estructura

$$\rho(x,y,z) = \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} (\exp -2\pi i(hx+ky+lz))$$

que en cada grupo especial adquirirá una forma específica (23).

En la expresión de la densidad electrónica y tomando como coeficientes los factores de estructura, puede introducirse el factor de estructura unitario  $U_h^*$ ; con lo que suponiendo una estructura de  $N$  átomos iguales e igualmente resueltos, queda

$$C_r^* = m \sum_{-\infty}^{\infty} U_h^* \exp (-2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r})$$

donde  $m$  es una constante.

De forma análoga se puede expresar la densidad electrónica en función del factor de estructura normalizado,  $E_h^*$ ,

$$C_r^* = m' \sum_{-\infty}^{\infty} E_h^* \exp (-2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r})$$

Tomando los valores de  $E$  como coeficientes del desarrollo en series de Fourier, tendremos una "representación" de la densidad electrónica.

De la interpretación del mapa de E, es posible deducir posiciones atómicas y respectivas interdistancias, dando lugar a sendas suposiciones de estructura acordes con la fórmula del compuesto y su estereoquímica.

En el mapa de E correspondiente al derivado A, se pudieron localizar las posiciones de todos los átomos, excepto las de C(2') y S(1). Aunque el segundo tenía la posibilidad de situarse en un máximo, no se consideró por estar unido el S(1) precisamente al carbono C(2') cuyo máximo no apareció.

En el caso del derivado B no se tuvieron en consideración los máximos en que podían situarse los átomos C(11) y O(2), ya que las distancias con los máximos de los átomos a que van unidos no eran correctas.

En el compuesto C quedaron igualmente dos átomos sin posible localización, el O(3) y el O(4) por no estar bien definidos los máximos.

Por último, en el D, solamente quedó duda en la posición del máximo correspondiente al carbono metílico C(9).

A partir de dichas posiciones atómicas se realizó un cálculo de factores de estructura, suponiendo un factor de temperatura isotrópico igual para todos los átomos, y un factor de escala, iguales a los deducidos de la estadística de Wilson.

El grado de ajuste entre la estructura supuesta y la real se midió por el llamado índice residual o factor de acuerdo, R, dado por

$$R = \frac{\sum |\Delta F|}{\sum |F_o|} = \frac{\sum (|F_o| - |F_c|)}{\sum |F_o|}$$

Efectuados dichos cálculos obtuvimos:

$$R_A = 0.49; R_B = 0.41; R_C = 0.36; R_D = 0.39$$

Para localizar los átomos cuyas posiciones no quedaron determinadas

en el mapa de E, se calcularon sendas síntesis de Fourier isotrópicas, asignando a los  $F_o$  las fases de los  $F_c$  con las coordenadas del modelo a refinar.

De esta manera quedaron localizados todos los átomos no hidrógeno, de las moléculas de los cuatro compuestos.

Un nuevo cálculo de factores de estructura nos proporcionó los valores de factores de acuerdo:

$$R_A = 0.43; R_B = 0.36; R_C = 0.29; R_D = 0.31$$



#### V.- REFINAMIENTO DE LAS ESTRUCTURAS

Las posiciones de los átomos obtenidos hasta ahora están afectadas de algunos errores debidos a diferentes causas.

- a) Suponer un factor térmico isotrópico constante para todos los átomos.
- b) Los errores de terminación de series.
- c) Utilización del método de Booth (32) para las sucesivas interpolaciones, también aproximado.
- d) Errores experimentales en la determinación de amplitudes de estructura y en la determinación de las fases.

Por estas razones deberá procederse a un refinamiento de las coordenadas atómicas calculadas.

Un método analítico de refinado muy general es el que se basa en el principio de mínimos cuadrados (33) e impone la condición de mínimo a una función lineal,  $D$ , tal que

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o| - |KF_c|)^2$$

donde  $w_{hkl}$  es el peso de la observación y  $\sum_{hkl}$  indica la suma extendida a todas las reflexiones observadas.

Despreciando los términos no lineales del desarrollo en serie de Taylor, podemos obtener un sistema de  $m$  ecuaciones lineales cuya solución se realizó por un método matricial obteniéndose valores aproximados de los  $n$  pa



rámetros que se toman posteriormente como iniciales para un nuevo cálculo. El proceso que converge rápidamente, se repite iterativamente hasta que la diferencia entre los valores de los parámetros en dos ciclos consecutivos sea menor que  $\sigma$ , desviación standard. El valor  $\sigma$  para cada parámetro es una buena guía a lo largo del proceso de refinamiento y está dado por la expresión

$$\sigma^2(x_j) = b_{jj} \frac{\sum_{i=1}^n w_i \Delta F_j^2}{(m-n)}$$

donde  $b_{jj}$  es el elemento  $j$  de la diagonal de la matriz inversa del sistema de ecuaciones;  $\Delta F_i = (|F_0| - |F_c|)_i$ , el valor residual en cada reflexión y  $w_i$  el peso de  $F_i$ .

### V.1. Refinamiento isotrópico

A partir de las posiciones atómicas obtenidas en la última serie de Fourier y el factor de escala  $K = \frac{\sum F_o}{\sum F_c}$  deducido del último cálculo de factores de estructura y suponiendo un factor térmico igual para todos los átomos, se procedió al refinamiento por mínimos cuadrados.

Se realizaron cálculos de 4 ciclos para el compuesto A y 3 para los restantes por vía isotrópica variando para cada átomo cinco parámetros (el factor de escala, las tres coordenadas y el factor térmico) y asignando peso unidad a cada reflexión, obtuvimos los factores de acuerdo siguientes para cada compuesto

$$R_A = 0.119; R_B = 0.205; R_C = 0.243; R_D = 0.162$$

### V.2.- Refinamiento anisotrópico

En esta etapa del refinamiento se tiene en cuenta el carácter anisotrópico de la vibración térmica de los átomos, reemplazando el único parámetro térmico, B, por los seis componentes del tensor de vibración para cada átomo.

El factor de temperatura anisotrópico viene dado por la expresión

$$f_t = f_o \exp \{-2\pi^2 (U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + 2U_{12}hka^*b^* + 2U_{13}hla^*c^* + 2U_{23}klb^*c^*)\}$$

donde  $U_{ij}$  son los parámetros térmicos anisotrópicos, que definen el elipsoide de distribución.

Después de un cálculo de tres ciclos de mínimos cuadrados de matriz completa, los valores de R, fueron

$$R_A = 0.092, R_B = 0.135; R_C = 0.141; R_D = 0.102$$

### V.3.- Átomos de hidrógeno

Si bien en teoría, los datos deben ser suficientes para distinguir los átomos de hidrógeno de los átomos a los que están enlazados, en la práctica el contraste no es suficiente debido a que el átomo de hidrógeno solamente tiene un electrón y su contribución a la densidad electrónica total es pequeña. No obstante es posible muchas veces localizar los átomos de hidrógeno mediante la realización de una "síntesis de diferencia" que no es más que una síntesis de Fourier cuyos coeficientes son las diferencias entre los módulos de los factores de estructura observados  $F_o$  y calculados  $F_c$ . Esta síntesis se calcula en el rango de  $\sin\theta/\lambda$  entre 0 y 0.30, ya que en esta zona es donde más influencia tiene el factor atómico del hidrógeno.

A la vez se calcularon las posiciones teóricas de estos átomos mediante consideraciones geométricas que confirmaron las posiciones halladas en la síntesis de diferencias.

Una vez conocidas las posiciones de todos los átomos de hidrógeno en cada una de las moléculas, se llevó a cabo un refinamiento mixto de mínimos cuadrados con matriz completa con los parámetros de todos los átomos de la estructura, incluidos los hidrógenos. A cada uno de ellos se les asignó el factor de temperatura isotrópico equivalente al anisotrópico del átomo a que está unido (34).

Los valores de los factores de acuerdo obtenidos de esta forma son

$$R_A = 0.071; R_B = 0.055; R_C = 0.055; R_D = 0.099$$

## VI. ESQUEMA DE PESADO

## VI.- ESQUEMA DE PESADO

En todos los refinamientos hechos hasta ahora, se ha asignado a cada reflexión un peso unidad suponiendo que no había dependencia de  $\Delta^2 F$  respecto a  $F_o$  y a  $\text{sen}\theta/\lambda$ .

Una vez finalizado el refinamiento se hace un estudio de las dependencias de  $\Delta^2 F$ . Si estos valores son independientes de las magnitudes físicas, fundamentalmente de  $F_{\text{obs}}$  y de  $\text{sen}\theta/\lambda$ , se toman valores de peso unidad. Pero si existen sesgos, aún con  $F_{\text{obs}}$  corregidos y con el modelo para  $F_{\text{cal}}$ , se analizan y se aplican unos pesos en la función de minimización, para normalizar la influencia de cada observación.

Se realizaron los análisis de esquemas de pesado (35) estudiando la dependencia tanto en función de  $F_o$  como de  $\text{sen}\theta/\lambda$ .

La cantidad minimizada fue

$$\sum w(\Delta F)^2$$

donde

$$w = k/\sigma_1^2 \sigma_2^2$$

$$\sigma_1 = a + b|F_o|$$

$$\sigma_2^2 = c + d \text{sen}\theta/\lambda$$

La dependencia de  $\Delta F$  en función de  $F_o$  y de  $\text{sen}\theta/\lambda$  se pone de manifiesto en las gráficas de las Figs. 4 y 5 que fueron ajustadas en cada uno de los casos con los coeficientes indicados en Tabla 10.

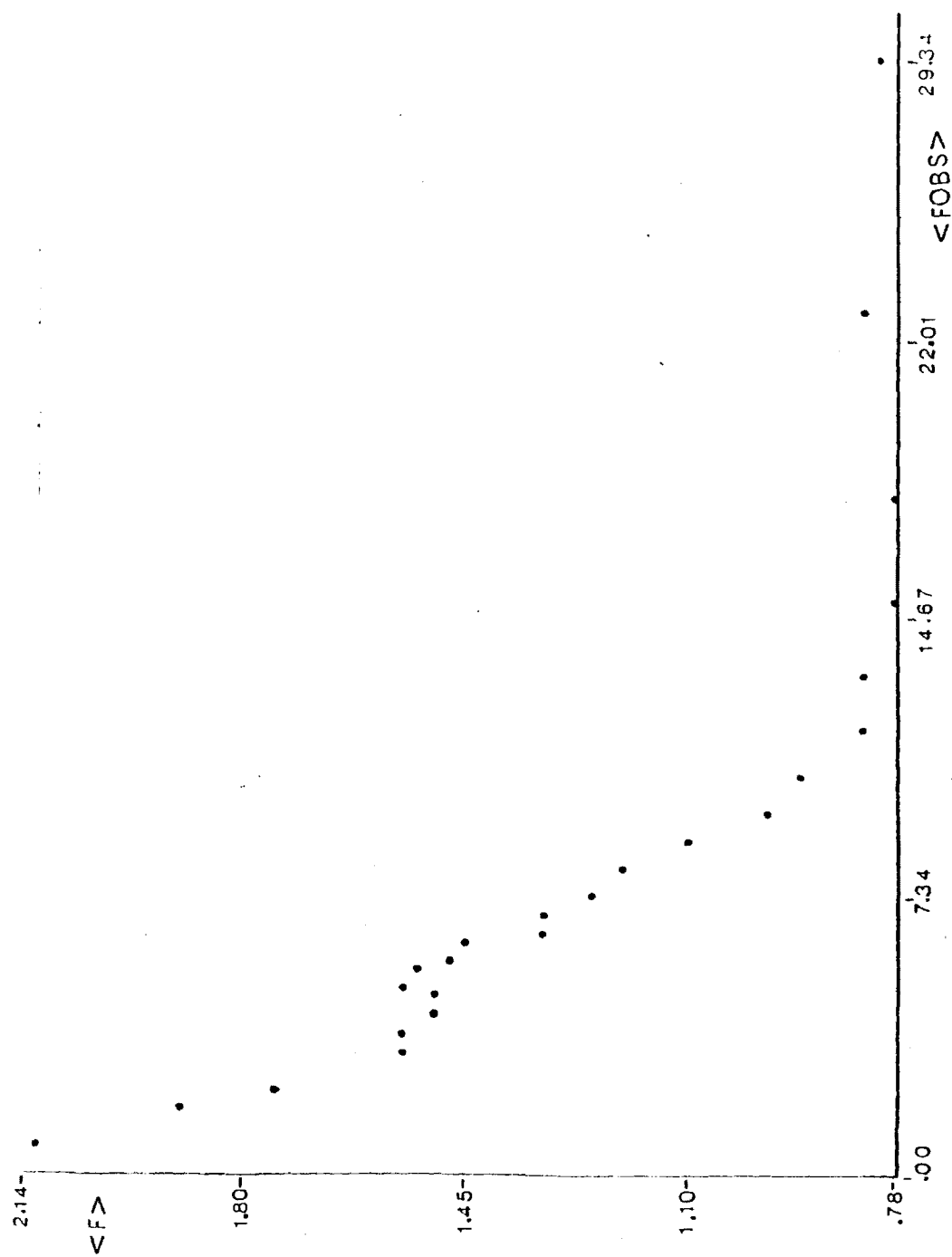


Fig. 4 - A

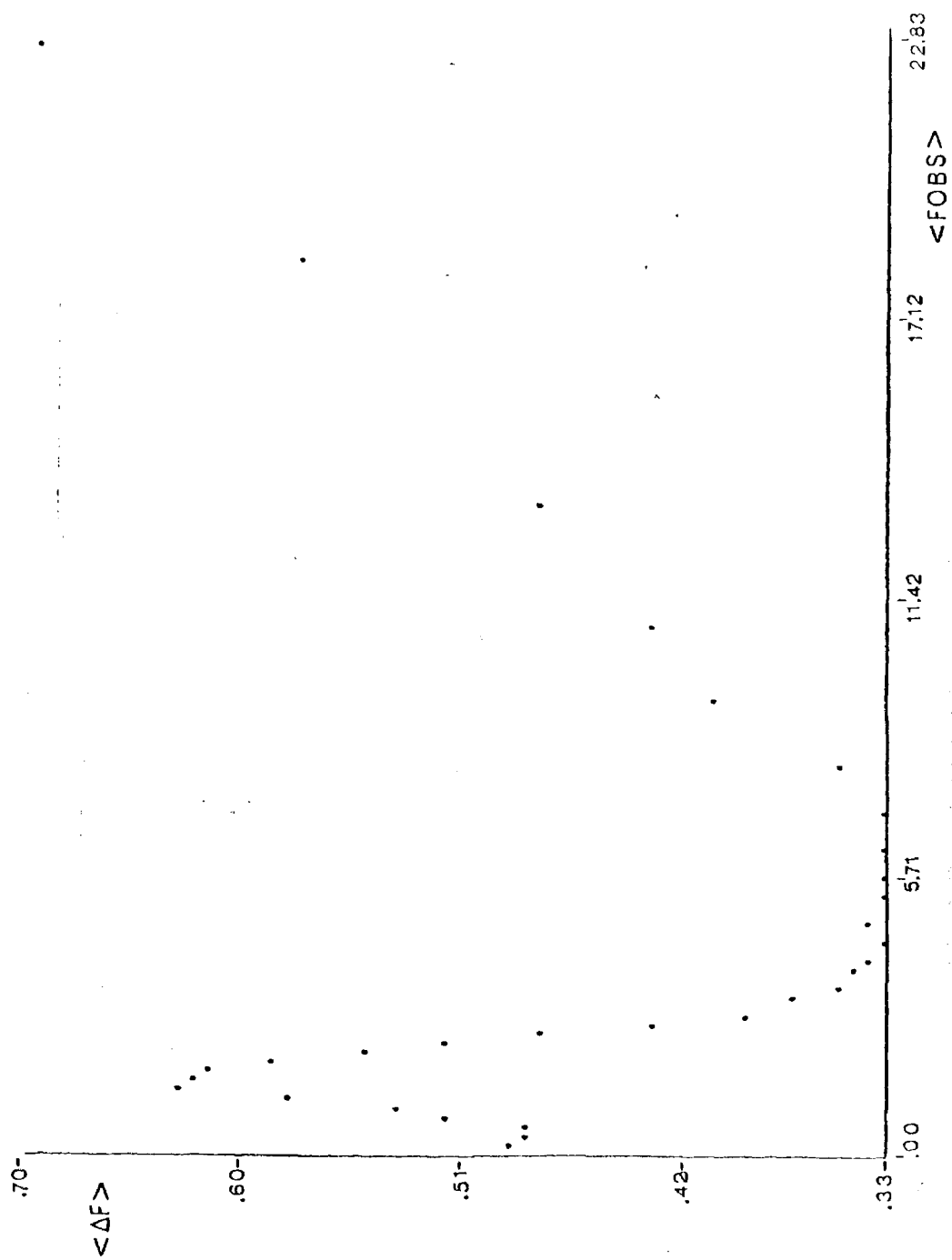


Fig. 4 - B

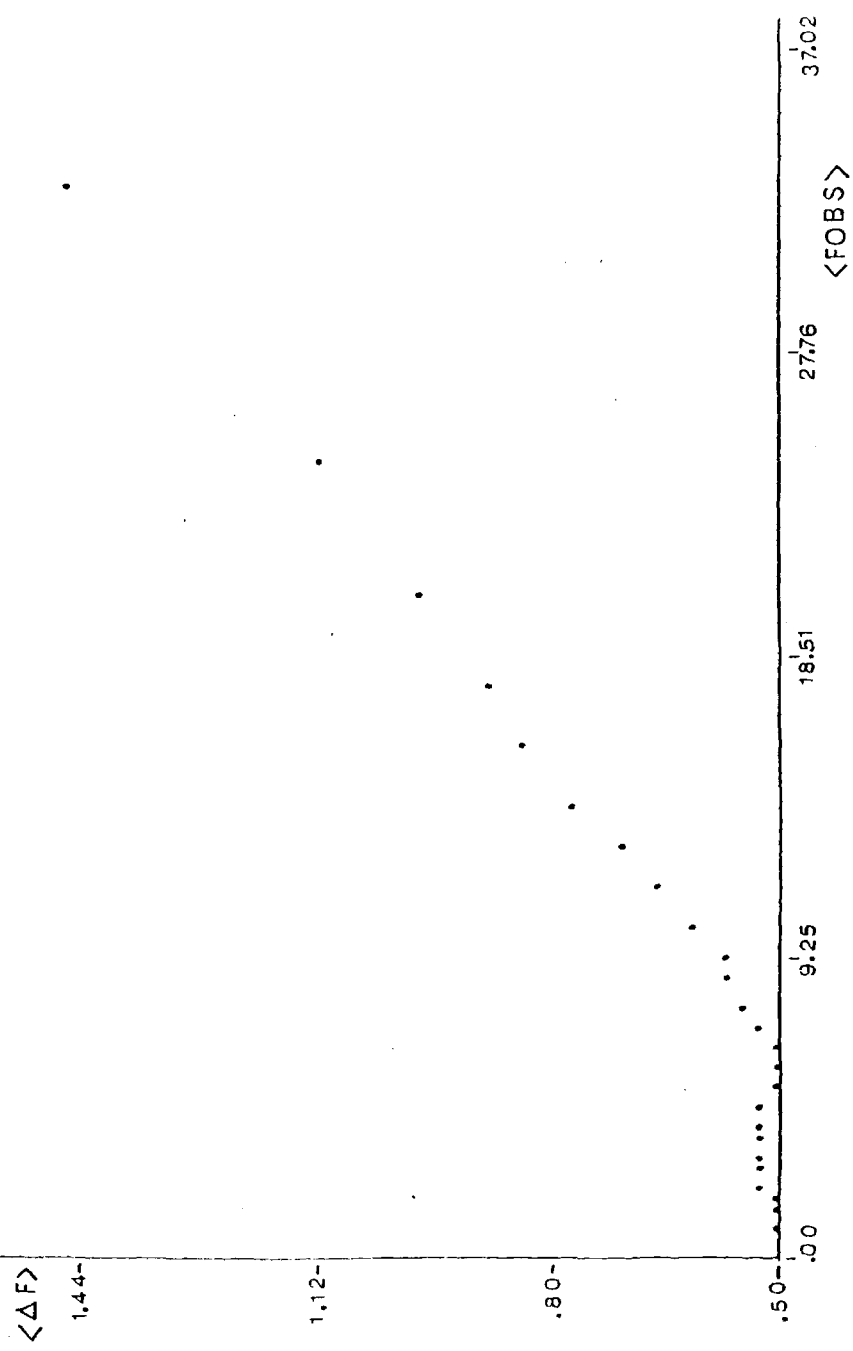


Fig. 4 - C



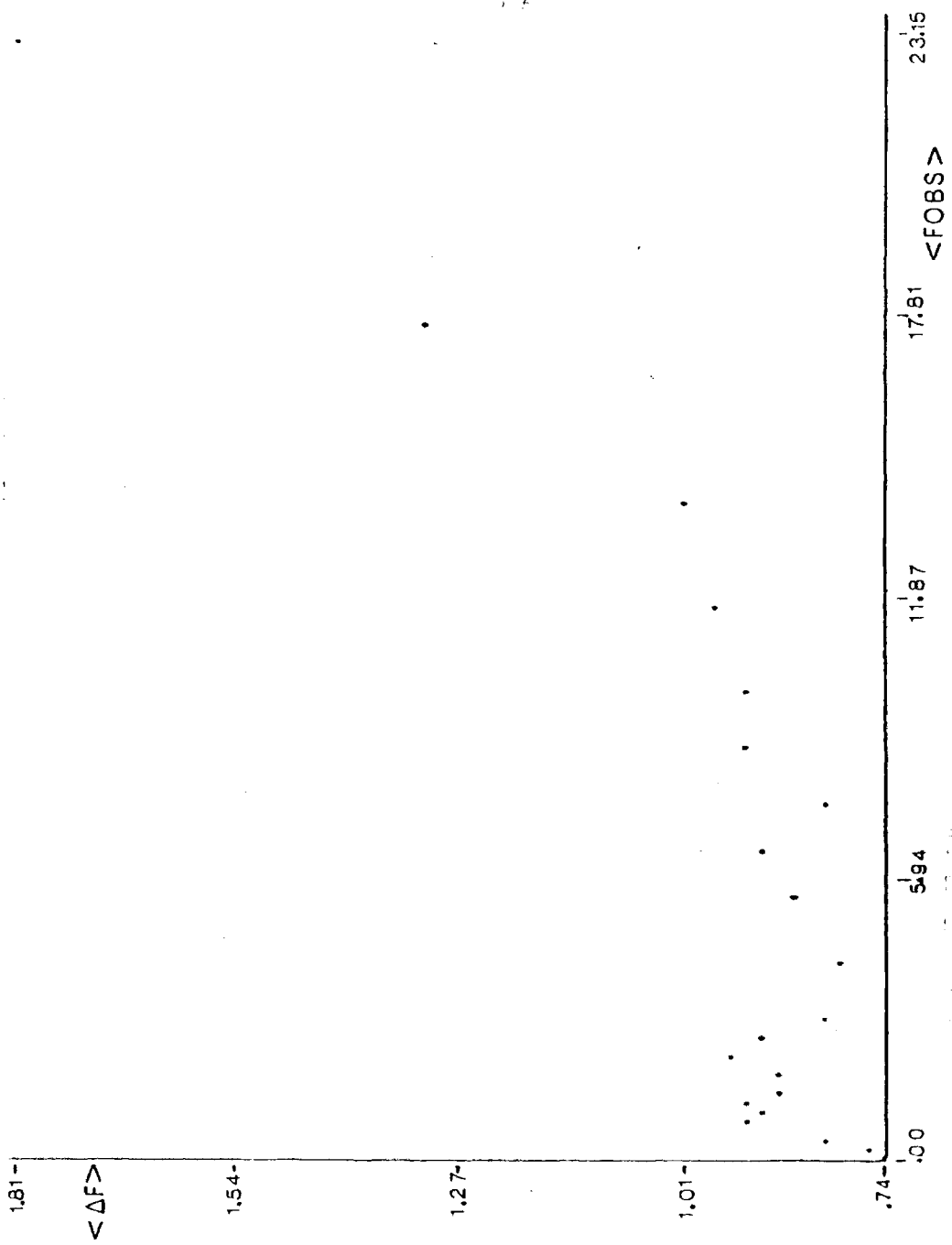


Fig. 4 - D

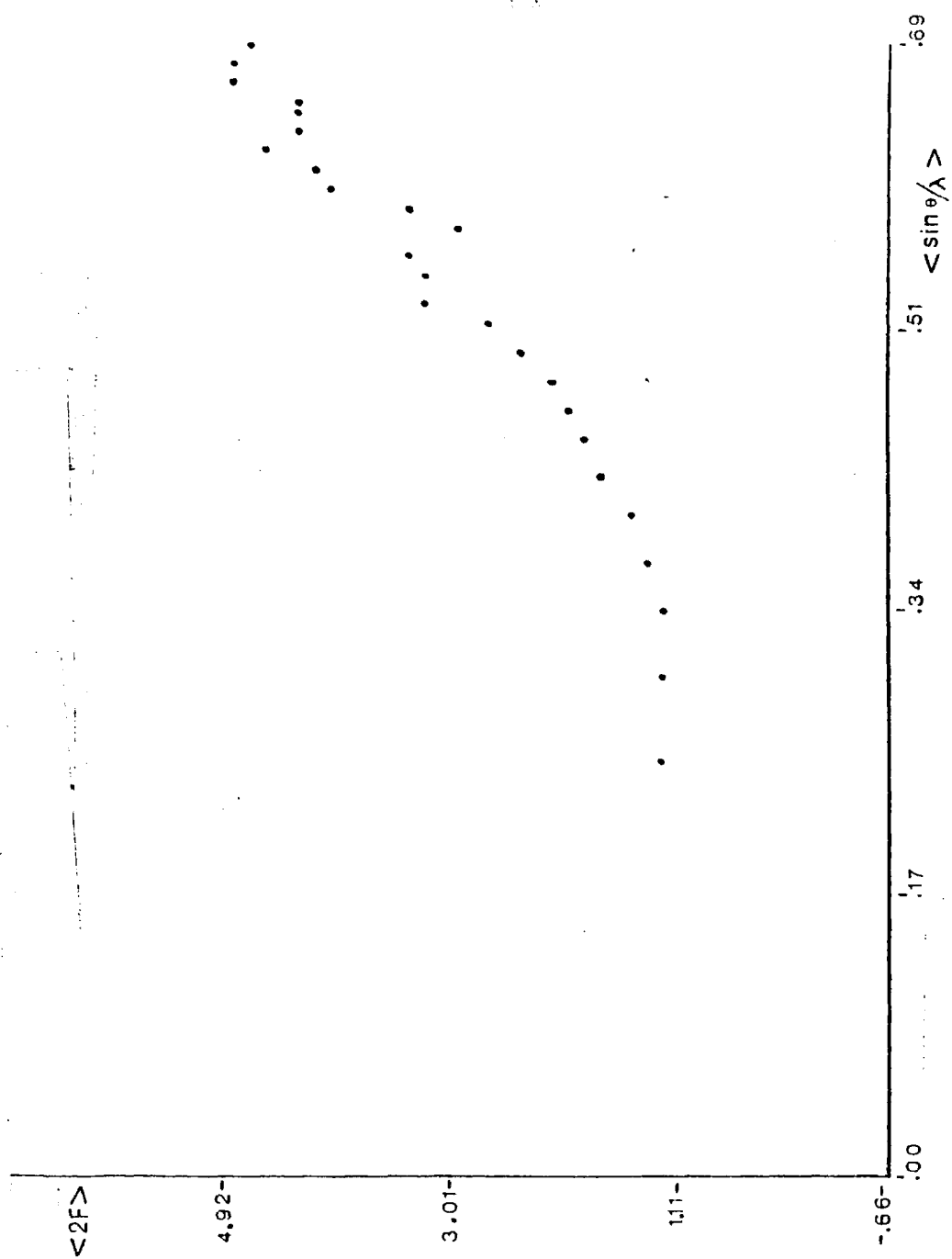


Fig. 5 - A

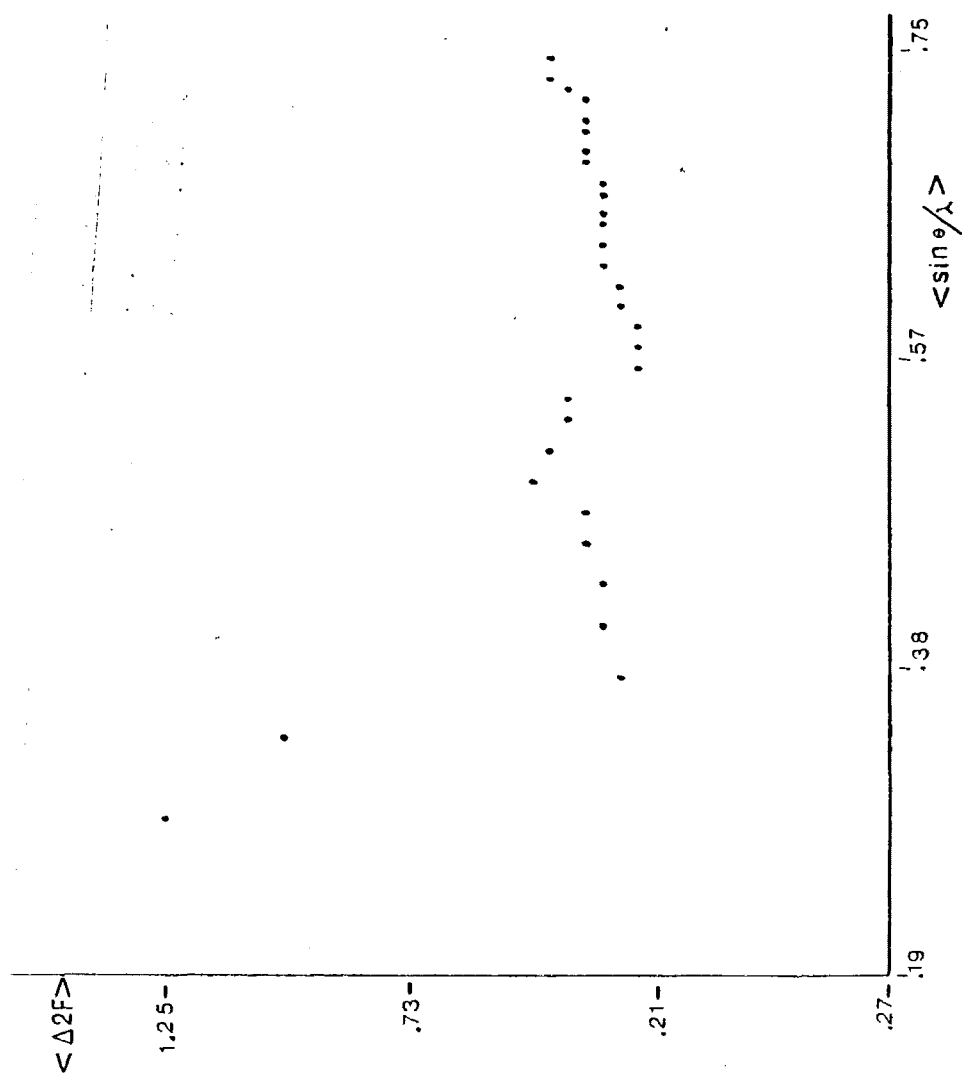


Fig. 5 - B

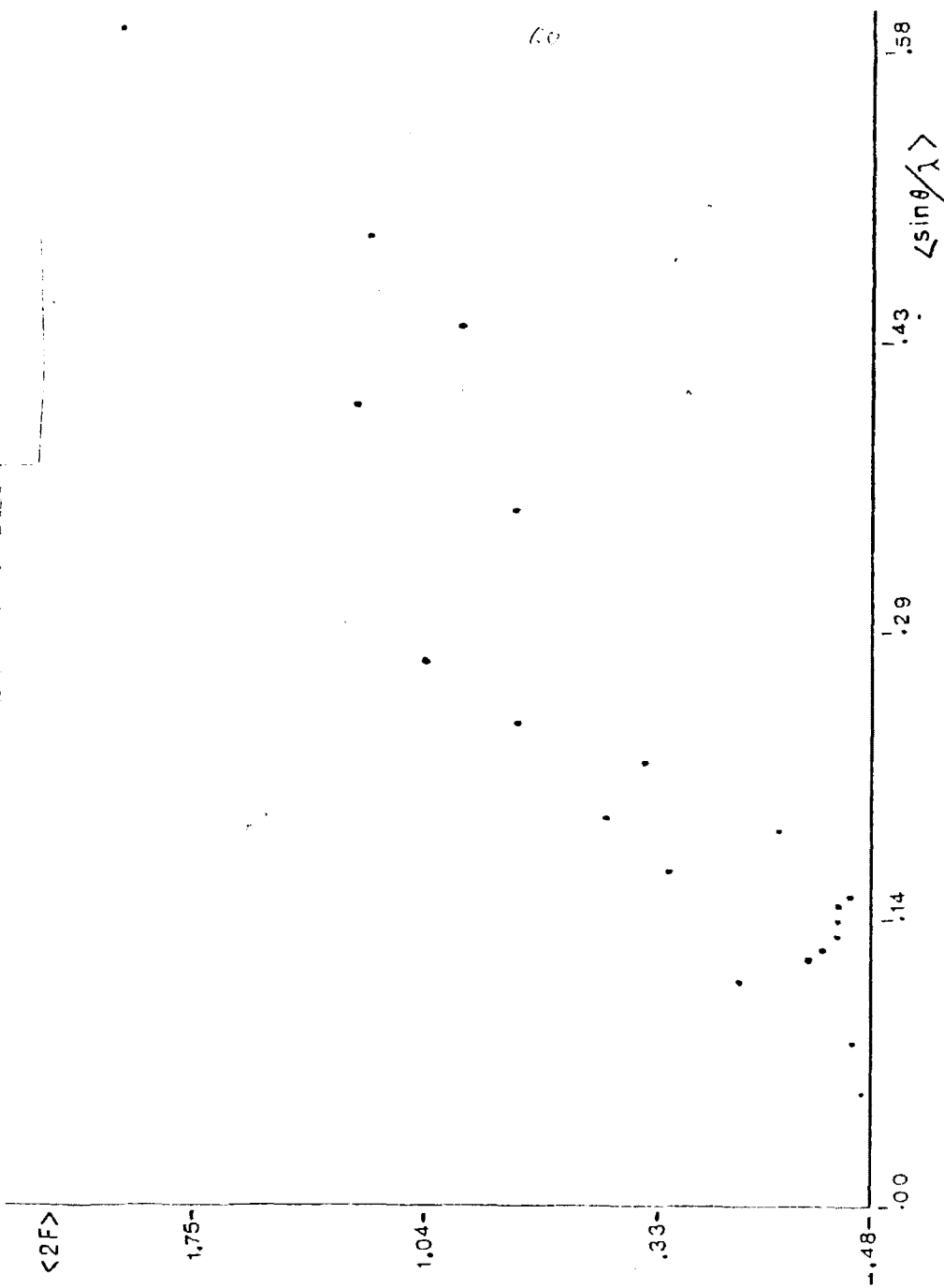


Fig. 5 - C

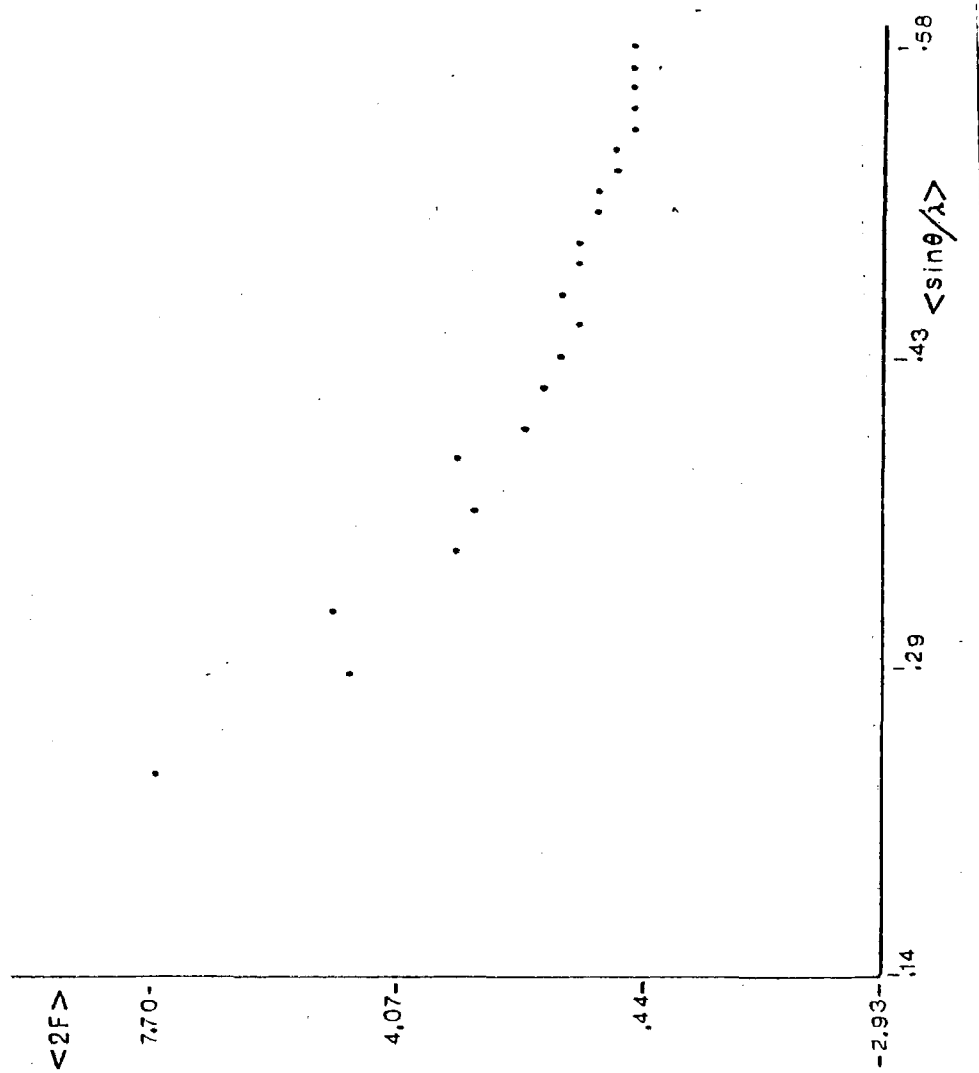


Fig. 5 - D

TABLA 10

Compuesto	Intervalo	Coeficiente		$K = \frac{W.F(\sin\theta/\lambda)}{W_o}$
		a	b	
A	$ F  \leq 0.06$			0.989
	$0.06 \leq  F  \leq 0.60$	0.739	0.307	
	$0.60 \leq  F $	-0.728	2.961	
B	$ F  \leq 0.17$			0.576
	$0.17 \leq  F  \leq 1.51$	0.429	0.120	
	$1.51 \leq  F  \leq 4.52$	0.794	-0.115	
	$4.52 \leq  F  \leq 7.20$	0.344	-0.001	
	$7.20 \leq  F $	0.190	0.022	
C	$ F  \leq 0.12$			0.673
	$0.12 \leq  F  \leq 9.53$	0.506	0.006	
	$9.53 \leq  F  \leq 24.38$	0.268	0.036	
	$24.38 \leq  F $	-0.647	0.065	
	$ F  \leq 0.13$			0.470
	$0.13 \leq  F  \leq 10.10$	0.874	0.002	
	$10.10 \leq  F $	0.065	0.072	

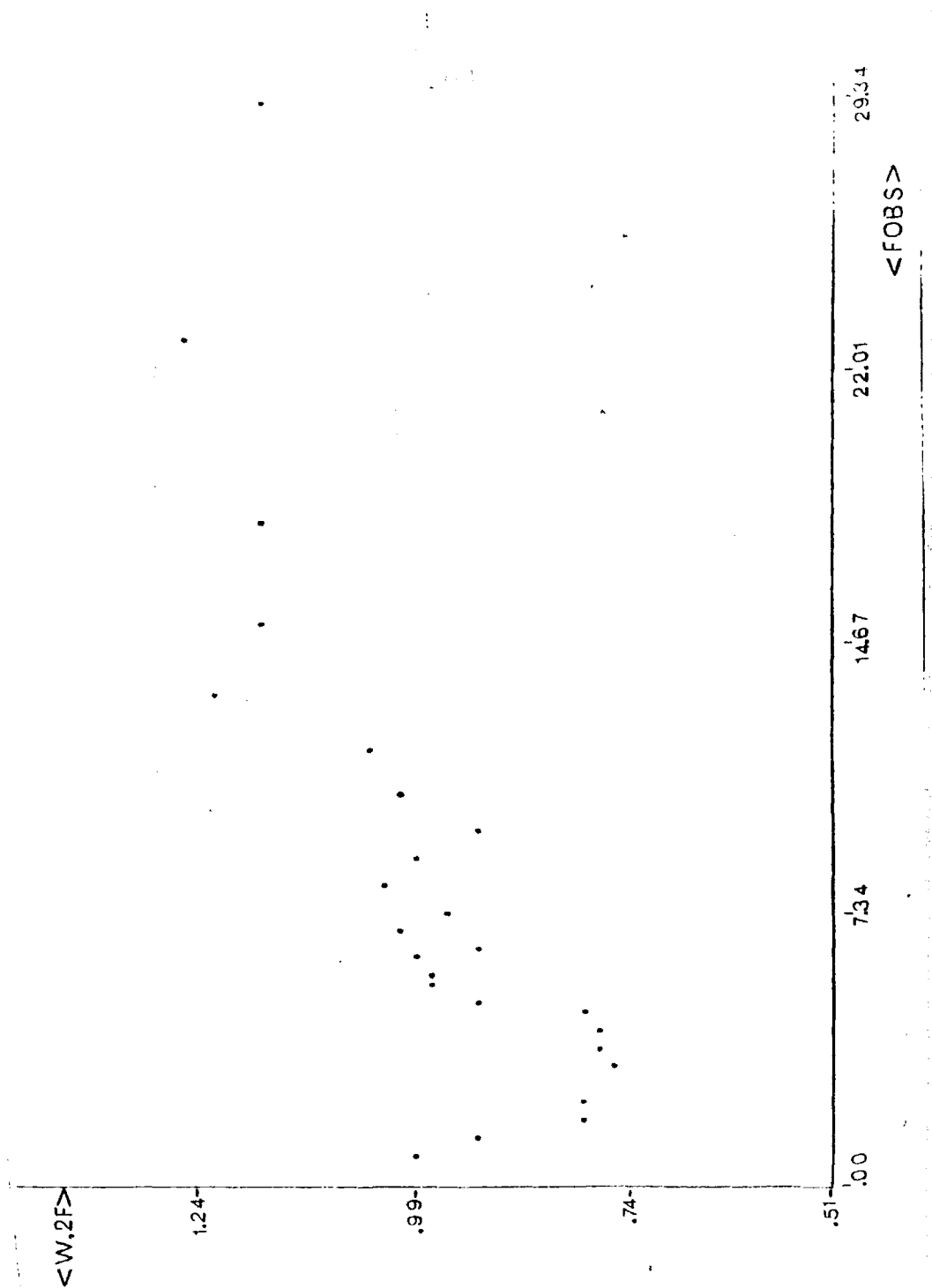


Fig. 6 - A

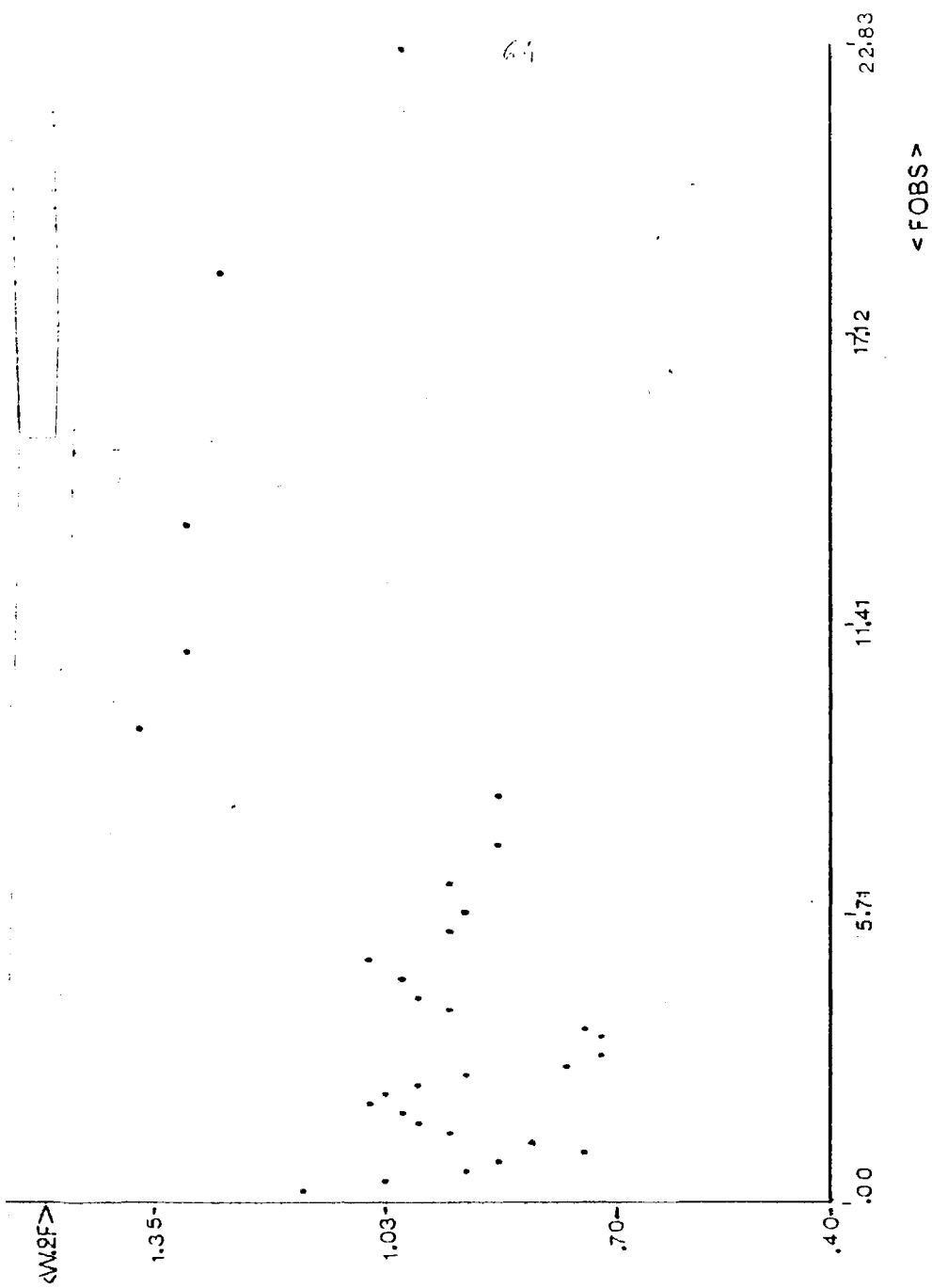


Fig. 6 - B



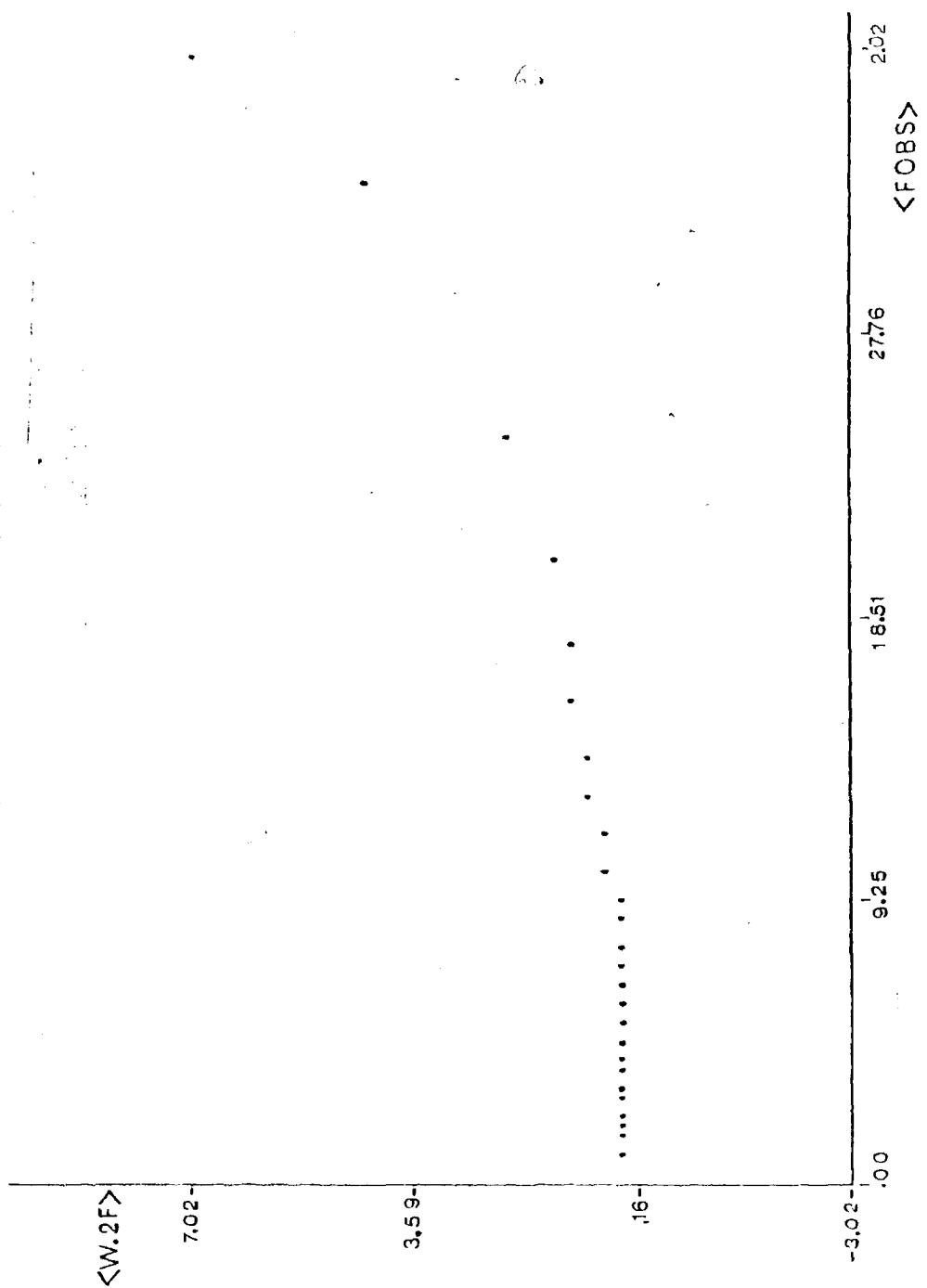


Fig. 6 - C

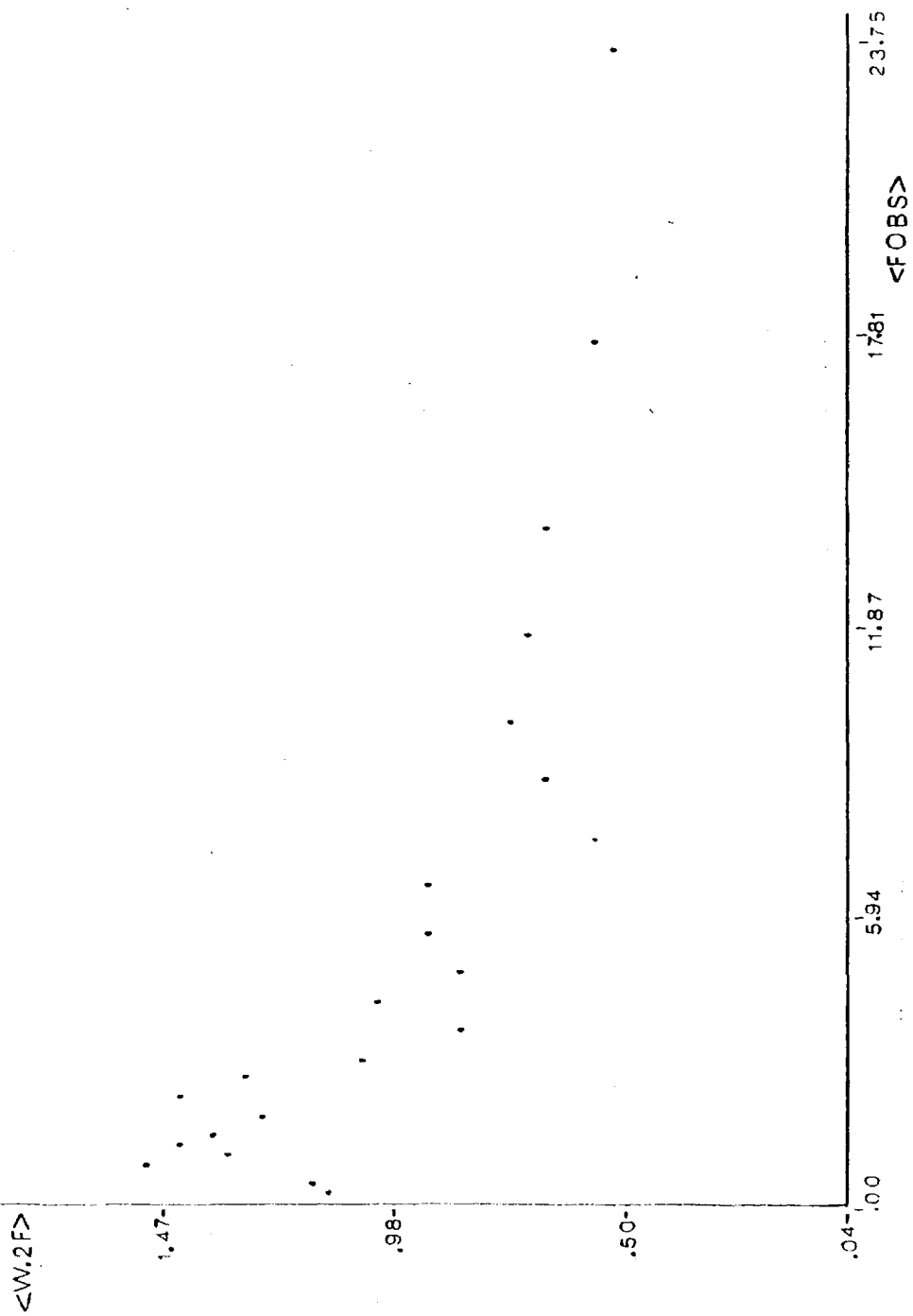


Fig. 6 - D

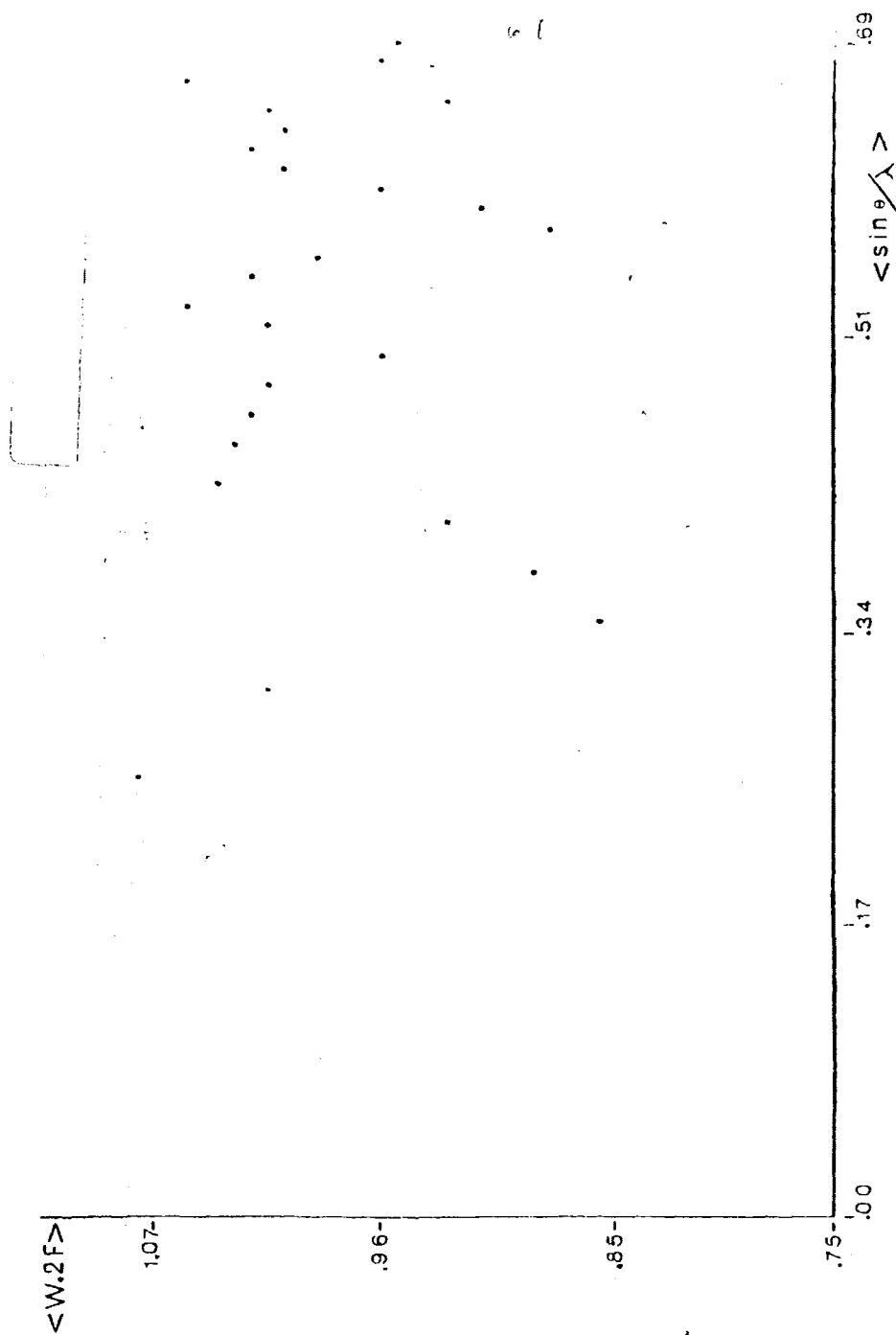


Fig. 7 - A

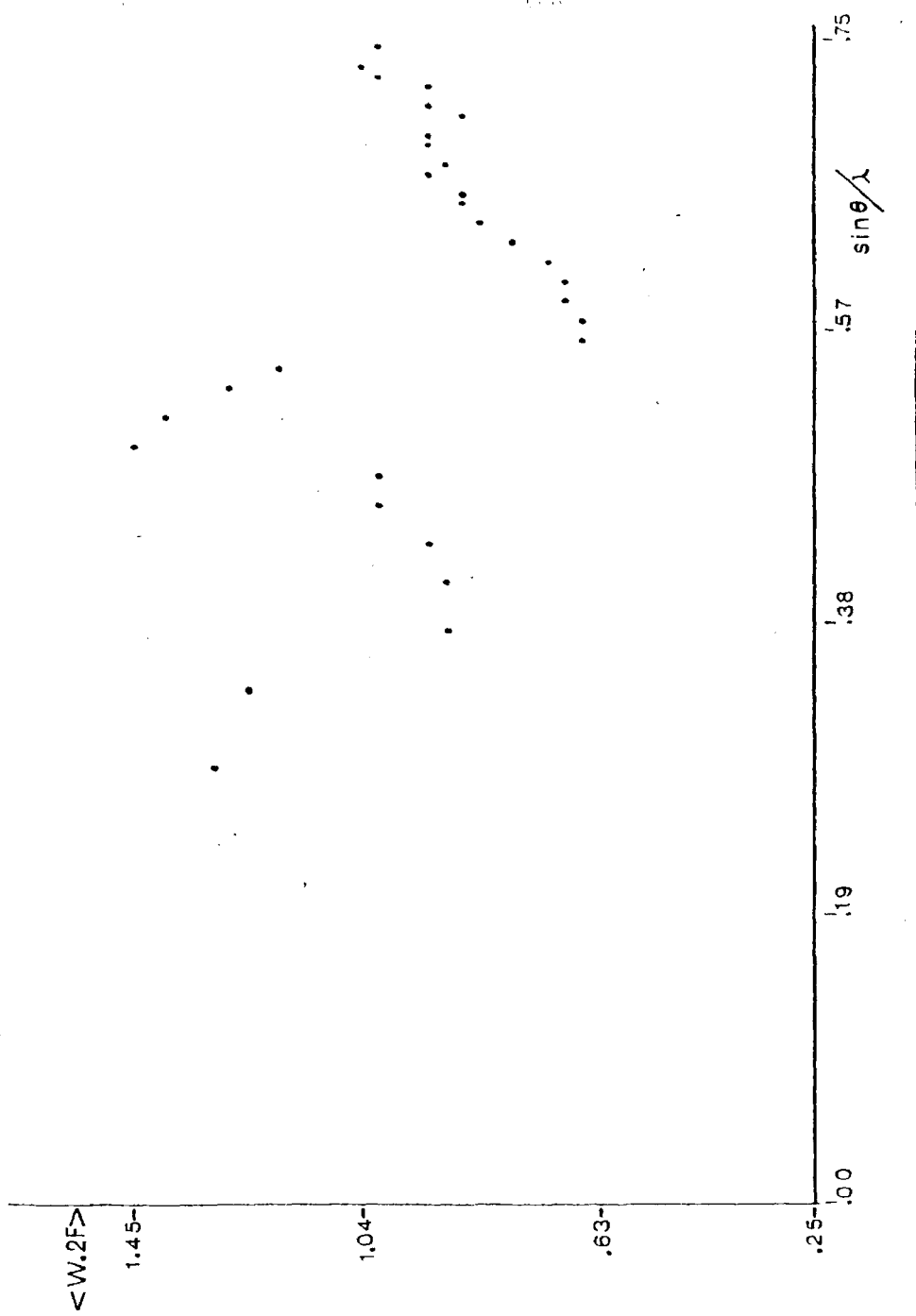


Fig. 7 - B

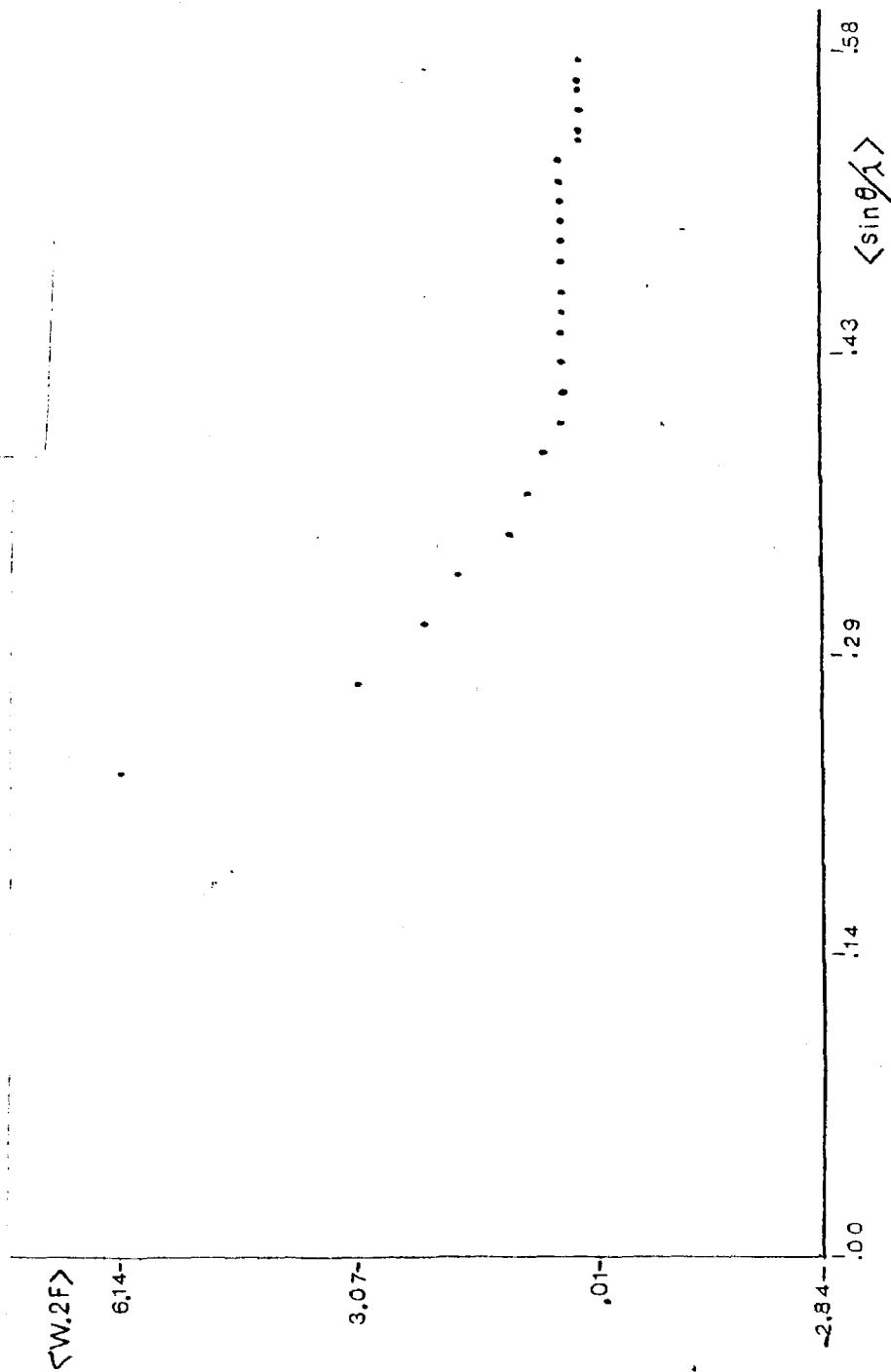


Fig. 7 - c

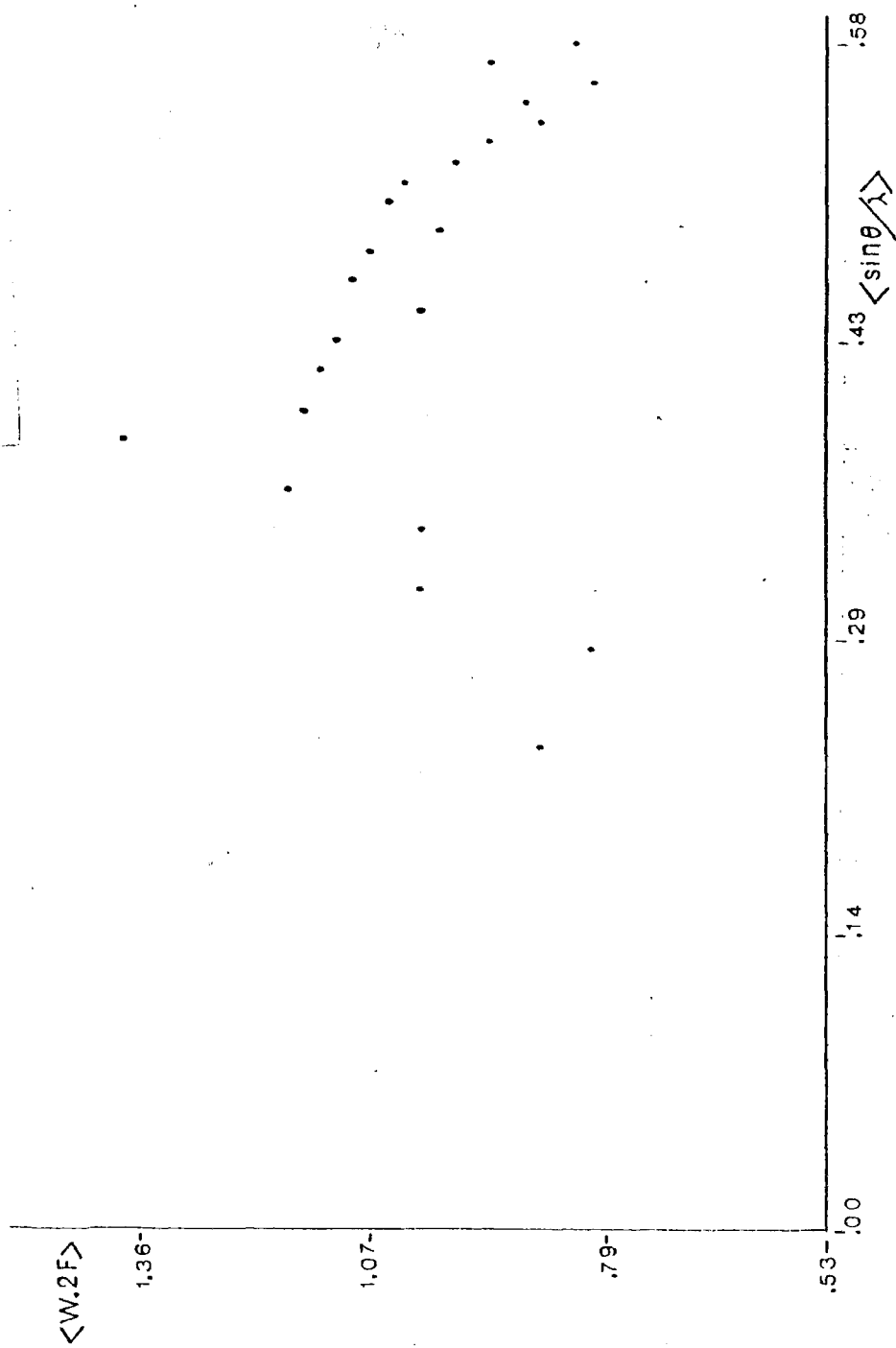


Fig. 7 - D

Después de este ajuste se hizo un nuevo análisis para comprobar que ya no había dependencia, Figura 6 y 7.

Seguidamente se aplicaron los pesos así obtenidos para cada reflexión y a partir de los parámetros procedentes del último refinamiento mixto se realizó un nuevo ciclo al final del cual los factores de acuerdo obtenidos fueron

$$R_A = 0.071; R_B = 0.055; R_C = 0.055; R_D = 0.099$$

$$R_{W,A} = 0.056; R_{W,B} = 0.067; R_{W,C} = 0.072; R_{W,D} = 0.139$$

valores suficientemente bajos como para considerar acabadas las resoluciones y refinamientos de las estructuras.

Una síntesis de diferencia final para cada compuesto, no manifestó la presencia de ningún máximo significativo que pudiera interpretarse como posible átomo.

## VII. RESULTADOS. DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS



## VII.- RESULTADOS. DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS

Los compuestos estudiados están constituidos por un biciclo y un anillo pentagonal substituido en un átomo de carbono que por consecuencia es espiránico.

Los biciclos tienen de común un anillo piperidínico a cuyo N van unidos radicales que en los compuestos A, B y D son metilos y en el C es el radical hidroxipropil.

El otro anillo del biciclo es pentagonal en los compuestos A y D, y hexagonal en los compuestos B y C.

El radical unido al carbono espiránico es una hidantoina en los compuestos B y C. En el compuesto A es una tiohidantoina y en el D es una imidazolona.

En las Tablas 11, 12 y 13 se muestran las coordenadas atómicas fraccionarias para la totalidad de los átomos que integran cada una de las moléculas estudiadas, incluidos los átomos de hidrógeno, así como los factores térmicos. Estos factores fueron obtenidos en el último ciclo de refinamiento mixto.

Las Tablas 14 y 15 muestran los ángulos y longitudes de enlace y la Tabla 16 los ángulos de torsión de los cuatro compuestos. La geometría de los enlaces de hidrógeno se dan en Tabla 17.

TABLA 11-A

	$x/a$	$y/b$	$z/c$
C(1)	0.2474(6)	0.2266(7)	0.1267(8)
C(2)	0.1100(6)	0.2294(7)	0.1046(8)
C(3,5')	0.0387(5)	0.3172(7)	0.2106(8)
C(4)	0.1043(6)	0.3344(8)	0.3613(7)
C(5)	0.2404(6)	0.3273(8)	0.3534(8)
N(6)	0.2696(4)	0.1953(5)	0.2837(7)
C(7)	0.3067(7)	0.3616(8)	0.1079(8)
C(8)	0.3046(7)	0.4271(7)	0.2583(8)
C(9)	0.3977(6)	0.1557(9)	0.3150(10)
N(1')	-0.0809(5)	0.2618(5)	0.2421(7)
C(2')	-0.1661(6)	0.3570(7)	0.2315(8)
N(3')	-0.1206(5)	0.4691(6)	0.1704(6)
C(4')	-0.0016(7)	0.4516(7)	0.1477(8)
O(1)	0.0673(5)	0.5291(5)	0.0885(6)
S(1)	-0.3074(2)	0.3338(2)	0.2896(3)

TABLA 11-B

	x/a	y/b	z/c
C(1)	0.9352(1)	0.1488(1)	0.9740(2)
C(2)	0.8332(1)	0.0981(1)	0.9957(3)
N(3)	0.7649(1)	0.1676(1)	1.0800(2)
C(4)	0.8103(1)	0.2137(2)	1.2629(2)
C(5)	0.9125(1)	0.2646(1)	1.2433(2)
C(6)	0.9030(1)	0.3552(1)	1.1030(3)
N(7)	0.8697(1)	0.3258(1)	0.8985(2)
C(8)	0.9241(1)	0.2381(1)	0.8313(2)
C(9,5')	0.9850(1)	0.1840(1)	1.1768(2)
C(10)	0.6690(1)	0.1183(2)	1.1036(3)
C(11)	0.8784(2)	0.4134(2)	0.7695(4)
N(1')	1.0031(1)	0.0999(1)	1.3158(2)
C(2')	1.1007(1)	0.0953(1)	1.4013(3)
N(3')	1.1549(1)	0.1692(1)	1.3164(2)
C(4')	1.0946(1)	0.2248(1)	1.1808(2)
O(1)	1.1365(1)	0.0367(1)	1.5296(3)
O(2)	1.1231(1)	0.2939(1)	1.0850(2)

TABLA 11-C

	$x/a$	$y/b$	$z/c$
C(1)	0.4037(3)	0.3364(3)	0.6289(3)
C(2)	0.4570(3)	0.2619(3)	0.7495(3)
C(3,5')	0.4579(2)	0.1381(3)	0.7105(3)
C(4)	0.3477(2)	0.1008(3)	0.6426(3)
C(5)	0.2974(2)	0.1786(3)	0.5233(3)
C(6)	0.1922(3)	0.2326(3)	0.5640(4)
C(7)	0.2099(3)	0.3084(3)	0.6955(4)
C(8)	0.3001(3)	0.3916(3)	0.6748(4)
N(9)	0.3790(2)	0.2671(2)	0.4933(3)
C(10)	0.3463(3)	0.3338(3)	0.3591(4)
C(11)	0.4407(3)	0.3581(4)	0.2724(4)
C(12)	0.4122(3)	0.4431(5)	0.1552(5)
N(1')	0.4903(2)	0.0714(2)	0.8361(3)
C(2')	0.5836(3)	0.0175(3)	0.8165(3)
N(3')	0.6237(2)	0.0426(2)	0.6835(3)
C(4')	0.5529(2)	0.1107(3)	0.6166(3)
O(1)	0.6278(2)	-0.0460(2)	0.9070(2)
O(2)	0.5601(2)	0.1519(2)	0.4924(3)
O(3)	0.3283(3)	0.4117(3)	0.0555(3)
O(4)	0.6697(4)	0.3608(4)	0.5703(7)

TABLA 11-D

	x/a	y/b	z/c
C(1)	0.2066(5)	0.8867(9)	0.4577(4)
C(2)	0.2787(4)	0.9032(8)	0.5692(4)
C(3,5')	0.3476(6)	0.7500(0)	0.6123(4)
C(4)	0.2787(4)	0.5968(8)	0.5692(4)
C(5)	0.2066(5)	0.6133(8)	0.4577(5)
N(6)	0.1129(6)	0.7500(0)	0.4684(4)
C(7)	0.3028(6)	0.8429(10)	0.3613(4)
C(8)	0.3028(6)	0.6571(10)	0.3613(4)
C(9)	0.0116(9)	0.7500(0)	0.3310(7)
N(1')	0.3394(5)	0.7500(0)	0.7355(4)
C(2')	0.4595(6)	0.7500(0)	0.7718(5)
N(3')	0.5591(5)	0.7500(0)	0.6930(5)
C(4')	0.5001(6)	0.7500(0)	0.5898(6)
O(1)	0.5604(5)	0.7500(0)	0.5030(4)

TABLA 12-A

	$x/a$	$y/b$	$z/c$
H(11)	0.272(7)	0.160(9)	0.065(9)
H(21)	0.075(8)	0.133(9)	0.109(10)
H(22)	0.086(8)	0.244(10)	0.007(10)
H(41)	0.080(10)	0.269(9)	0.436(9)
H(42)	0.083(9)	0.427(9)	0.409(10)
H(51)	0.272(8)	0.325(9)	0.452(9)
H(71)	0.281(9)	0.411(9)	0.034(11)
H(72)	0.390(8)	0.345(9)	0.081(10)
H(81)	0.376(8)	0.435(9)	0.289(12)
H(82)	0.252(8)	0.517(10)	0.251(11)
H(91)	0.450(10)	0.215(10)	0.293(12)
H(92)	0.407(10)	0.085(11)	0.270(14)
H(93)	0.395(9)	0.129(11)	0.409(13)
H(1')	-0.088(8)	0.188(9)	0.288(10)
H(3')	-0.180(8)	0.566(8)	0.170(9)

TABLA 12-8

	$x/a$	$y/b$	$z/c$
H(11)	0.983(2)	0.098(2)	0.926(3)
H(21)	0.844(2)	0.034(2)	1.089(4)
H(22)	0.795(2)	0.074(2)	0.865(3)
H(41)	0.762(2)	0.263(2)	1.300(4)
H(42)	0.813(2)	0.162(2)	1.367(3)
H(51)	0.946(2)	0.287(2)	1.383(4)
H(61)	0.972(2)	0.390(2)	1.120(3)
H(62)	0.848(2)	0.401(2)	1.145(4)
H(81)	0.885(2)	0.212(2)	0.700(4)
H(82)	0.994(2)	0.264(2)	0.804(3)
H(101)	0.621(3)	0.174(3)	1.148(5)
H(102)	0.683(2)	0.055(2)	1.195(4)
H(103)	0.635(2)	0.102(2)	0.979(4)
H(111)	0.837(2)	0.469(2)	0.818(5)
H(112)	0.838(4)	0.398(3)	0.626(5)
H(113)	0.962(2)	0.432(3)	0.763(5)
H(1')	0.961(2)	0.068(2)	1.360(4)
H(3')	1.224(2)	0.182(2)	1.351(4)

TABLA 12-C

	x/a	y/b	z/c
H(11)	0.461(3)	0.397(3)	0.597(4)
H(21)	0.414(3)	0.273(3)	0.849(4)
H(22)	0.531(3)	0.286(3)	0.777(4)
H(41)	0.296(3)	0.092(3)	0.725(4)
H(42)	0.358(3)	0.025(3)	0.607(4)
H(51)	0.285(3)	0.139(3)	0.423(4)
H(61)	0.140(3)	0.174(3)	0.578(4)
H(62)	0.155(3)	0.271(3)	0.473(4)
H(71)	0.140(3)	0.355(4)	0.707(4)
H(72)	0.227(3)	0.268(3)	0.785(4)
H(81)	0.274(3)	0.450(3)	0.607(4)
H(82)	0.316(3)	0.437(3)	0.764(4)
H(91)	0.451(3)	0.225(3)	0.469(4)
H(101)	0.310(3)	0.391(3)	0.372(4)
H(102)	0.283(3)	0.284(4)	0.294(5)
H(111)	0.466(4)	0.295(5)	0.234(6)
H(112)	0.509(4)	0.389(4)	0.337(5)
H(121)	0.484(5)	0.453(5)	0.099(6)
H(122)	0.363(4)	0.511(4)	0.158(5)
H(1')	0.456(3)	0.269(3)	0.907(4)
H(03)	0.271(6)	0.408(6)	0.095(7)
H(041)	0.655(8)	0.292(8)	0.563(10)
H(042)	0.740(3)	0.370(4)	0.585(4)



TABLA 12-D

	x/a	y/b	z/c
H(11)	0.154(8)	0.998(11)	0.441(7)
H(21)	0.208(8)	0.936(10)	0.627(6)
H(22)	0.339(8)	0.992(11)	0.573(6)
H(41)	0.208(8)	0.564(10)	0.627(6)
H(42)	0.339(8)	0.508(11)	0.573(6)
H(51)	0.154(8)	0.502(11)	0.441(7)
H(71)	0.398(8)	0.862(11)	0.371(7)
H(72)	0.256(9)	0.891(11)	0.290(7)
H(81)	0.398(8)	0.638(11)	0.371(7)
H(82)	0.256(9)	0.609(11)	0.290(7)
H(91)	-0.028(10)	0.652(12)	0.348(8)
H(92)	0.023(9)	0.799(11)	0.307(7)
H(93)	-0.080(8)	0.799(12)	0.389(7)
H(2')	0.490(12)	0.750(0)	0.850(10)
H(3')	0.650(12)	0.750(0)	0.712(9)

TABLA 13-A

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$		B
C(1)	0.023(3)	0.031(4)	0.027(4)	0.002(3)	0.004(3)	-0.004(4)	H(11)	2.514
C(2)	0.029(4)	0.032(4)	0.023(4)	-0.001(1)	-0.001(1)	-0.003(3)	H(21)	2.967
C(3,5')	0.026(3)	0.030(4)	0.023(3)	0.000(3)	-0.003(3)	0.004(4)	H(22)	2.967
C(4)	0.033(4)	0.044(5)	0.021(4)	-0.008(4)	0.003(3)	-0.001(4)	H(41)	3.188
C(5)	0.024(3)	0.042(4)	0.026(4)	-0.008(3)	-0.010(3)	-0.008(4)	H(42)	3.188
N(6)	0.021(3)	0.029(3)	0.034(4)	-0.002(2)	-0.001(3)	-0.004(3)	H(51)	2.923
C(7)	0.037(4)	0.050(5)	0.044(5)	-0.002(4)	0.019(4)	0.009(4)	H(71)	3.966
C(8)	0.029(4)	0.050(5)	0.042(5)	-0.013(4)	-0.001(4)	0.000(4)	H(72)	3.966
C(9)	0.025(3)	0.058(5)	0.078(7)	0.010(4)	-0.013(4)	0.015(4)	H(81)	3.951
N(1')	0.024(3)	0.027(3)	0.048(4)	-0.002(3)	-0.004(3)	0.006(3)	H(82)	3.951
C(2')	0.035(4)	0.036(4)	0.031(4)	0.001(3)	0.003(3)	-0.004(4)	H(91)	5.015
N(3')	0.028(3)	0.029(3)	0.027(4)	0.007(3)	0.003(3)	0.003(3)	H(92)	5.015
C(4')	0.039(4)	0.025(4)	0.028(4)	0.001(3)	0.004(4)	-0.012(4)	H(93)	5.015
O(1)	0.035(3)	0.030(3)	0.046(3)	-0.003(3)	0.009(3)	0.003(3)	H(1')	3.264
S(1)	0.027(8)	0.053(1)	0.053(1)	0.002(1)	0.003(1)	0.012(1)	H(3')	2.770

TABLE 13-8

[illegible]

[illegible]

TABLA 13-D ( U multiplicados por  $10^4$  )

		U11	U22	U33	U12	U13	U23		B
C	19	54( 3)	56( 5)	42( 2)	15( 3)	3( 2)	-3( 3)	H(11)	4.84
C	24	44( 2)	81( 4)	45( 2)	-3( 2)	2( 2)	2( 2)	H(21)	4.12
C	35	31( 3)	89( 6)	32( 3)	0( 0)	2( 2)	0( 0)	H(22)	4.70
H	6	39( 3)	120( 7)	36( 3)	0( 0)	7( 2)	0( 0)	H(71)	4.60
C	72	72( 3)	125( 6)	39( 3)	1( 3)	-5( 2)	-10( 3)	H(72)	6.53
C	9	60( 4)	175( 12)	57( 4)	0( 0)	27( 4)	0( 0)	H(91)	8.74
H	1*	33( 3)	110( 6)	31( 2)	0( 0)	1( 2)	0( 0)	H(92)	8.74
C	2*	32( 3)	59( 7)	43( 3)	0( 0)	5( 2)	0( 0)	H(93)	8.74
H	3*	25( 2)	117( 6)	47( 3)	0( 0)	5( 2)	0( 0)	H(2')	6.63
C	4*	34( 3)	52( 6)	50( 3)	0( 0)	-2( 3)	0( 0)	H(3')	2.35
O	1	41( 2)	125( 6)	48( 3)	0( 0)	-15( 2)	0( 0)		

TABLA 14-A

C(1)-C(2)	1.537(9) Å	C(1)-H(11)	0.92(9) Å
C(1)-N(6)	1.504(10)	C(2)-H(21)	1.05(9)
C(1)-C(7)	1.530(11)	C(2)-H(22)	0.95(9)
C(2)-C(3,5')	1.542(10)	C(4)-H(41)	0.99(9)
C(3,5')-C(4)	1.580(10)	C(4)-H(42)	1.06(9)
C(3,5')-N(1')	1.469(8)	C(5)-H(51)	0.97(9)
C(3,5')-C(4')	1.549(10)	C(7)-H(71)	0.89(9)
C(4)-C(5)	1.511(9)	C(7)-H(72)	0.97(9)
C(5)-N(6)	1.522(10)	C(8)-H(81)	0.85(9)
C(5)-C(8)	1.518(11)	C(8)-H(82)	1.09(9)
C(7)-C(8)	1.541(11)	C(9)-H(91)	0.86(9)
N(1')-C(2')	1.355(8)	C(9)-H(92)	0.84(9)
C(2')-N(3')	1.367(9)	C(9)-H(93)	0.92(9)
C(2')-S(1)	1.672(7)	N(1')-H(1')	0.87(9)
N(3')-C(4')	1.346(9)	N(3')-H(3')	1.18(8)
C(4')-O(1)	1.226(9)		
N(6)-C(9)	1.503(9)		

TABLA 14-B

C(1)-C(2)	1.532(2) Å	C(1)-H(11)	1.01(3) Å
C(1)-C(8)	1.524(2)	C(2)-H(21)	1.06(3)
C(1)-C(9,5')	1.537(2)	C(2)-H(22)	1.02(1)
C(2)-N(3)	1.458(2)	C(4)-H(41)	0.97(3)
N(3)-C(4)	1.456(2)	C(4)-H(42)	0.98(2)
N(3)-C(10)	1.453(2)	C(5)-H(51)	1.05(1)
C(4)-C(5)	1.532(2)	C(6)-H(61)	1.01(2)
C(5)-C(6)	1.527(2)	C(6)-H(62)	1.02(3)
C(5)-C(9,5')	1.538(2)	C(8)-H(81)	1.04(2)
C(6)-N(7)	1.472(2)	C(8)-H(82)	1.03(2)
N(7)-C(8)	1.464(2)	C(10)-H(101)	1.04(4)
N(7)-C(11)	1.466(3)	C(10)-H(102)	1.04(3)
N(1')-C(2')	1.351(2)	C(10)-H(103)	0.94(3)
N(1')-C(9,5')	1.460(2)	C(11)-H(111)	0.99(3)
C(2')-N(3')	1.381(3)	C(11)-H(112)	1.08(3)
C(2')-O(1)	1.220(2)	C(11)-H(113)	1.14(3)
N(3')-C(4')	1.361(2)	N(1')-H(1')	0.79(3)
C(4')-C(9,5')	1.545(2)	N(3')-H(3')	0.93(3)
C(4')-O(2)	1.211(2)		

TABLA 14-C

C(1)-C(2)	1.546(4) <sup>A</sup>	C(1)-H(11)	1.08(4) <sup>A</sup>
C(1)-C(8)	1.532(5)	C(2)-H(21)	1.09(4)
C(1)-N(9)	1.519(4)	C(2)-H(22)	0.98(3)
C(2)-C(3,5')	1.542(4)	C(4)-H(41)	1.03(4)
C(3,5')-C(4)	1.532(4)	C(4)-H(42)	0.98(4)
C(3,5')-N(1')	1.447(4)	C(5)-H(51)	1.04(4)
C(3,5')-C(4')	1.543(4)	C(6)-H(61)	0.97(4)
C(4)-C(5)	1.547(4)	C(6)-H(62)	1.03(4)
C(5)-C(6)	1.527(5)	C(7)-H(71)	1.05(4)
C(5)-N(9)	1.512(4)	C(7)-H(72)	0.97(4)
C(6)-C(7)	1.525(5)	C(8)-H(81)	0.97(4)
C(7)-C(8)	1.526(5)	C(8)-H(82)	1.00(4)
N(9)-C(10)	1.509(4)	N(9)-H(91)	1.06(4)
C(10)-C(11)	1.490(5)	C(10)-H(101)	0.84(4)
C(11)-C(12)	1.516(7)	C(10)-H(102)	1.13(4)
C(12)-O(3)	1.393(5)	C(11)-H(111)	0.91(5)
N(1')-C(2')	1.350(4)	C(11)-H(112)	1.07(4)
C(2')-N(3')	1.386(4)	C(12)-H(121)	1.07(6)
C(2')-O(1)	1.241(4)	C(12)-H(122)	1.03(5)
N(3')-C(4')	1.326(4)	N(1')-H(1')	0.81(4)
C(4')-O(2)	1.257(4)	O(3)-H(03)	0.82(7)
		O(4)-H(041)	0.86(9)
		O(4)-H(042)	0.87(4)



TABLA 14-D

C(1)-C(2)	1.529(6)Å	C(1)-H(11)	1.09(6)Å
C(1)-C(6)	1.478(7)	C(2)-H(21)	1.03(8)
C(1)-C(7)	1.547(7)	C(2)-H(22)	1.03(8)
C(2)-C(3,5')	1.542(7)	C(4)-H(41)	1.03(8)
C(3,5')-C(4)	1.542(7)	C(4)-H(42)	0.96(9)
C(3,5')-N(1')	1.534(8)	C(5)-H(51)	1.09(9)
C(4)-C(5)	1.529(6)	C(7)-H(71)	0.97(8)
C(5)-N(6)	1.478(7)	C(7)-H(72)	1.06(9)
C(5)-C(8)	1.547(7)	C(8)-H(81)	0.97(8)
N(6)-C(9)	1.455(10)	C(8)-H(82)	1.06(9)
C(7)-C(8)	1.553(11)	C(9)-H(91)	0.99(9)
N(1')-C(2')	1.268(8)	C(9)-H(92)	0.99(9)
C(2')-N(3')	1.369(8)	C(9)-H(93)	1.00(9)
N(3')-C(4')	1.375(9)	C(2')-H(2')	0.99(12)
C(4')-O(1)	1.206(8)	C(3')-H(3')	0.93(12)
C(3,5')-C(4')	1.534(8)		

TABLA 15-A

C(2)-C(1)-N(6)	107.1(6)°	C(1)-N(6)-C(5)	100.8(5)°
C(2)-C(1)-C(7)	113.2(6)	C(1)-N(6)-C(9)	113.3(6)
N(6)-C(1)-C(7)	103.2(6)	C(5)-N(6)-C(9)	110.8(5)
C(1)-C(2)-C(3,5')	115.7(6)	C(1)-C(7)-C(8)	106.1(6)
C(2)-C(3,5')-C(4)	112.8(6)	C(7)-C(8)-C(5)	104.0(6)
C(2)-C(3,5')-N(1')	111.5(5)	C(3,5')-N(1')-C(2')	109.9(5)
C(2)-C(3,5')-C(4')	114.8(6)	N(1')-C(2')-S(1)	121.9(5)
C(4)-C(3,5')-C(4')	111.4(5)	N(1')-C(2')-N(3')	111.6(6)
N(1')-C(3,5')-C(4)	106.4(5)	N(3')-C(2')-S(1)	126.6(5)
N(1')-C(3,5')-C(4')	98.7(5)	C(2')-N(3')-C(4')	108.4(6)
C(3,5')-C(4)-C(5)	114.3(6)	C(3,5')-C(4')-N(3')	109.9(6)
C(4)-C(5)-N(6)	105.9(6)	N(3')-C(4')-O(1)	126.5(7)
C(4)-C(5)-C(8)	117.6(6)	C(3,5')-C(4')-O(1)	123.6(6)
N(6)-C(5)-C(8)	104.1(6)	C(3,5')-C(4')-N(3')	105.0(3)
C(2)-C(1)-H(11)	102(5)°	C(8)-C(7)-H(71)	116(6)°
N(6)-C(1)-H(11)	113(5)	C(8)-C(7)-H(72)	109(6)
C(7)-C(1)-H(11)	118(5)	H(71)-C(7)-H(72)	102(8)
C(1)-C(2)-H(21)	110(5)	C(5)-C(8)-H(81)	108(7)
C(1)-C(2)-H(22)	114(6)	C(5)-C(8)-H(82)	110(5)
C(3,5')-C(2)-H(21)	109(5)	C(7)-C(8)-H(81)	109(7)
C(3,5')-C(2)-H(22)	112(6)	C(7)-C(8)-H(82)	109(5)
H(21)-C(2)-H(22)	94(8)	H(81)-C(8)-H(82)	116(8)
C(3,5')-C(4)-H(41)	114(6)	N(6)-C(9)-H(91)	114(7)
C(3,5')-C(4)-H(42)	111(5)	N(6)-C(9)-H(92)	105(8)
C(5)-C(4)-H(41)	106(6)	N(6)-C(9)-H(93)	104(7)
C(5)-C(4)-H(42)	107(5)	H(91)-C(9)-H(92)	113(9)
H(41)-C(4)-H(42)	104(7)	H(91)-C(9)-H(93)	117(9)
C(4)-C(5)-H(51)	108(5)	H(92)-C(9)-H(93)	103(9)
N(6)-C(5)-H(51)	107(5)	C(3,5')-N(1')-H(1')	121(6)
C(8)-C(5)-H(51)	113(5)	C(2')-N(1')-H(1')	126(6)
C(1)-C(7)-H(71)	117(6)	C(2')-N(3')-H(3')	119(4)
C(1)-C(7)-H(72)	106(6)	C(4')-N(3')-H(3')	131(4)

TABLA 15-B

C(2)-C(1)-C(8)	112.6(2)°
C(2)-C(1)-C(9,5')	108.8(1)
C(8)-C(1)-C(9,5')	110.5(1)
C(1)-C(2)-N(3)	111.7(1)
C(2)-N(3)-C(4)	113.4(1)
C(2)-N(3)-C(10)	111.4(1)
C(4)-N(3)-C(10)	110.9(1)
N(3)-C(4)-C(5)	112.1(1)
C(4)-C(5)-C(6)	113.2(1)
C(4)-C(5)-C(9,5')	108.8(1)
C(6)-C(5)-C(9,5')	110.5(1)
C(5)-C(6)-N(7)	113.1(1)
C(7)-N(7)-C(11)	109.7(2)
C(8)-N(7)-C(6)	114.2(1)
C(8)-N(7)-C(11)	110.0(2)
C(1)-C(8)-N(7)	114.2(1)
C(1)-C(9,5')-C(5)	105.4(1)
C(1)-C(9,5')-N(1')	112.6(1)
C(1)-C(9,5')-C(4')	114.4(1)
C(5)-C(9,5')-N(1')	112.3(1)
C(5)-C(9,5')-C(4')	112.3(1)
N(1')-C(9,5')-C(4')	100.2(1)
C(2')-N(1')-C(9,5')	112.7(1)
N(1')-C(2')-N(3')	107.8(1)
N(1')-C(2')-O(1)	127.2(2)
N(3')-C(2')-O(1)	125.0(2)
C(2')-N(3')-C(4')	112.0(1)
N(3')-C(4')-O(2)	125.3(1)
N(3')-C(4')-C(9,5')	107.1(1)
C(9,5')-C(4')-O(2)	127.6(1)

C(2)-C(1)-H(11)	111(1)°	C(1)-C(8)-H(81)	108(1)°
C(8)-C(1)-H(11)	108(1)	C(1)-C(8)-H(82)	111(1)
C(9,5')-C(1)-H(11)	106(1)	H(81)-C(8)-H(82)	107(2)
C(1)-C(2)-H(21)	111(1)	N(7)-C(8)-H(81)	109(1)
C(1)-C(2)-H(22)	113(1)	N(7)-C(8)-H(82)	107(1)
H(21)-C(2)-H(22)	108(2)	N(3)-C(10)-H(101)	107(2)
N(3)-C(2)-H(21)	107(1)	N(3)-C(10)-H(102)	109(2)
N(3)-C(2)-H(22)	106(1)	H(3)-C(10)-H(103)	109(2)
C(5)-C(4)-H(41)	111(2)	H(101)-C(10)-H(102)	117(2)
C(5)-C(4)-H(42)	115(1)	H(101)-C(10)-H(103)	101(3)
H(41)-C(4)-H(42)	103(2)	H(102)-C(10)-H(103)	113(2)
N(3)-C(4)-H(41)	107(2)	N(7)-C(11)-H(111)	106(2)
N(3)-C(4)-H(42)	108(1)	N(7)-C(11)-H(112)	110(2)
C(4)-C(5)-H(51)	108(1)	N(7)-C(11)-H(113)	110(2)
C(6)-C(5)-H(51)	111(1)	H(111)-C(11)-H(112)	102(3)
C(9,5')-C(5)-H(51)	105(1)	H(111)-C(11)-H(113)	116(3)
C(5)-C(6)-H(61)	106(1)	H(112)-C(11)-H(113)	112(2)
C(5)-C(6)-H(62)	106(2)	C(9,5')-N(1')-H(1')	126(2)
H(61)-C(6)-H(62)	112(2)	C(2')-N(1')-H(1')	120(2)
N(7)-C(6)-H(61)	113(1)	C(2')-N(3')-H(3')	124(2)
N(7)-C(6)-H(62)	107(1)	C(4')-N(3')-H(3')	123(2)

TABLA 15-C

C(2)-C(1)-C(8)	112.5(3) <sup>o</sup>	C(1)-C(8)-C(7)	112.4(3) <sup>o</sup>
C(2)-C(1)-N(9)	108.8(2)	C(1)-N(9)-C(5)	110.0(2)
C(8)-C(1)-N(9)	110.0(3)	C(1)-N(9)-C(10)	114.0(2)
C(1)-C(2)-C(3,5')	114.1(3)	C(5)-N(9)-C(10)	112.5(5)
C(2)-C(3,5')-C(4)	111.2(2)	N(9)-C(10)-C(11)	111.5(3)
C(2)-C(3,5')-C(4')	111.0(2)	C(10)-C(11)-C(12)	111.2(3)
C(2)-C(3,5')-N(1')	111.2(2)	C(11)-C(12)-O(3)	114.4(4)
C(4)-C(3,5')-N(1')	110.8(2)	C(3,5')-N(1')-C(2')	111.0(3)
C(4)-C(3,5')-C(4')	113.6(2)	N(1')-C(2')-N(3')	111.9(3)
N(1')-C(3,5')-C(4')	98.4(2)	N(1')-C(2')-O(1)	123.5(3)
C(3,5')-C(4)-C(5)	114.6(3)	N(3')-C(2')-O(1)	124.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)	113.3(3)	C(2')-N(3')-C(4')	106.4(3)
C(4)-C(5)-N(9)	108.6(2)	C(3,5')-C(4')-N(3')	112.3(3)
C(6)-C(5)-N(9)	109.5(2)	C(3,5')-C(4')-O(2)	121.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	111.9(3)	N(3')-C(4')-O(2)	125.9(3)
C(6)-C(7)-C(8)	111.3(3)		
C(2)-C(1)-H(11)	109(2) <sup>o</sup>	C(1)-C(8)-H(81)	112(2) <sup>o</sup>
C(8)-C(1)-H(11)	111(2)	C(1)-C(8)-H(82)	110(2)
N(9)-C(1)-H(11)	105(2)	C(7)-C(8)-H(81)	110(2)
C(1)-C(2)-H(21)	109(2)	C(7)-C(8)-H(82)	112(2)
C(1)-C(2)-H(22)	111(2)	H(81)-C(8)-H(82)	100(3)
C(3,5')-C(2)-H(21)	109(2)	C(1)-N(9)-H(91)	108(2)
C(3,5')-C(2)-H(22)	110(2)	C(5)-N(9)-H(91)	106(2)
C(3,5')-C(4)-H(41)	108(2)	C(10)-N(9)-H(91)	105(2)
C(3,5')-C(4)-H(42)	106(2)	N(9)-C(10)-H(101)	117(2)
C(5)-C(4)-H(41)	110(2)	N(9)-C(10)-H(102)	107(2)
C(5)-C(4)-H(42)	113(2)	C(11)-C(10)-H(101)	111(3)
H(41)-C(4)-H(42)	104(3)	C(11)-C(10)-H(102)	111(2)
C(4)-C(5)-H(51)	112(2)	H(101)-C(10)-H(102)	99(3)
C(6)-C(5)-H(51)	109(2)	C(10)-C(11)-H(111)	110(3)
N(9)-C(5)-H(51)	103(2)	C(10)-C(11)-H(112)	113(2)
C(5)-C(6)-H(61)	108(2)	C(12)-C(11)-H(111)	112(3)
C(5)-C(6)-H(62)	109(2)	C(12)-C(11)-H(112)	107(2)
C(7)-C(6)-H(61)	113(2)	H(111)-C(11)-H(112)	103(4)
C(7)-C(6)-H(62)	114(2)	C(11)-C(12)-H(121)	105(3)
H(61)-C(6)-H(62)	100(3)	C(11)-C(12)-H(122)	129(2)
C(6)-C(7)-H(71)	109(2)	O(3)-C(12)-H(121)	109(3)
C(6)-C(7)-H(72)	112(2)	O(3)-C(12)-H(122)	80(2)
C(8)-C(7)-H(71)	105(2)	H(121)-C(12)-H(122)	116(4)
C(8)-C(7)-H(72)	109(2)	C(3,5')-N(1')-H(1')	122(3)
H(71)-C(7)-H(72)	108(3)	C(2')-N(1')-H(1')	127(3)
		C(12)-O(3)-H(03)	111(5)
		H(041)-O(4)-H(042)	110(7)

TABLA 15-D

C(2)-C(1)-N(6)	106.6(4) <sup>o</sup>	C(4)-C(5)-C(8)	113.3(6) <sup>o</sup>
C(2)-C(1)-C(7)	113.3(5)	N(6)-C(5)-C(8)	105.6(4)
N(6)-C(1)-C(7)	105.6(4)	C(1)-N(6)-C(5)	101.4(4)
C(1)-C(2)-C(3,5')	115.3(4)	C(1)-N(6)-C(9)	111.7(4)
C(2)-C(3,5')-C(4)	112.4(4)	C(5)-N(6)-C(9)	111.2(7)
C(4)-C(3,5')-N(1')	108.2(3)	C(1)-C(7)-C(8)	103.7(5)
C(4)-C(3,5')-C(4')	112.1(3)	C(5)-C(8)-C(7)	103.7(5)
N(1')-C(3,5')-C(4')	103.3(3)	C(3,5')-N(1')-C(2')	107.1(3)
C(3,5')-C(4)-C(5)	115.3(4)	N(1')-C(2')-N(3')	115.8(4)
C(4)-C(5)-N(6)	106.6(4)	C(2')-N(3')-C(4')	108.8(4)
C(2)-C(3,5')-N(1')	108.2(3)	C(3,5')-C(4')-O(1)	129.6(4)
C(2)-C(3,5')-C(4')	108.2(3)	N(3')-C(4')-O(1)	125.2(4)
C(2)-C(1)-H(11)	108(5) <sup>o</sup>	C(1)-C(7)-H(72)	105(5) <sup>o</sup>
N(6)-C(1)-H(11)	112(5)	C(8)-C(7)-H(72)	112(5)
C(7)-C(1)-H(11)	111(5)	H(71)-C(7)-H(72)	118(7)
C(1)-C(2)-H(21)	108(4)	C(5)-C(8)-H(81)	118(5)
C(3,5')-C(2)-H(21)	107(4)	C(7)-C(8)-H(81)	99(5)
C(1)-C(2)-H(22)	114(5)	C(5)-C(8)-H(82)	105(5)
C(3,5')-C(2)-H(22)	111(5)	C(7)-C(8)-H(82)	105(5)
C(3,5')-C(4)-H(41)	107(4)	H(81)-C(8)-H(82)	118(7)
C(5)-C(4)-H(41)	108(4)	N(6)-C(9)-H(91)	124(6)
C(3,5')-C(4)-H(42)	111(5)	N(6)-C(9)-H(92)	125(5)
C(5)-C(4)-H(42)	114(5)	N(6)-C(9)-H(93)	124(5)
H(41)-C(4)-H(42)	101(7)	H(91)-C(9)-H(92)	91(8)
C(4)-C(5)-H(51)	108(5)	H(91)-C(9)-H(93)	91(8)
N(6)-C(5)-H(51)	112(5)	H(92)-C(9)-H(93)	91(7)
C(8)-C(5)-H(51)	111(5)	N(1')-C(2')-H(2')	128(5)
C(1)-C(7)-H(71)	118(5)	N(3')-C(2')-H(2')	117(6)
C(8)-C(7)-H(71)	99(5)	C(2')-N(3')-H(3')	121(4)
H(21)-C(2)-H(22)	101(7)	C(4')-N(3')-H(3')	130(5)

TABLA 16-A

N(6)-C(1)-C(7)-C(8)	-26.3(7) <sup>o</sup>
C(7)-C(1)-N(6)-C(5)	43.6(6)
C(8)-C(5)-N(6)-C(1)	-45.5(6)
N(6)-C(5)-C(8)-C(7)	29.0(7)
C(1)-C(7)-C(8)-C(5)	-1.8(8)
C(2)-C(1)-N(6)-C(5)	-76.1(6)
N(6)-C(1)-C(2)-C(3,5')	51.7(7)
C(1)-C(2)-C(3,5')-C(4)	-27.1(8)
C(2)-C(3,5')-C(4)-C(5)	29.9(8)
C(3,5')-C(4)-C(5)-N(6)	-56.4(7)
C(4)-C(5)-N(6)-C(1)	79.1(6)

TABLA 16-B

N(3)-C(2)-C(1)-C(9,5')	59.0(2)°
C(4)-N(3)-C(2)-C(1)	-53.0(2)
C(5)-C(4)-N(3)-C(2)	52.8(2)
C(9,5)-C(5)-C(4)-N(3)	-58.4(2)
C(1)-C(9,5')-C(5)-C(4)	62.9(1)
C(2)-C(1)-C(9,5')-C(5)	-63.3(1)
N(7)-C(8)-C(1)-C(9,5')	-54.5(2)
C(1)-C(8)-N(7)-C(6)	46.2(2)
C(5)-C(6)-N(7)-C(8)	-46.8(2)
C(9,5')-C(5)-C(6)-N(7)	56.1(2)
C(1)-C(9,5')-C(5)-C(6)	-61.9(1)
C(8)-C(1)-C(9,5')-C(5)	60.8(1)
N(3')-C(4')-C(9,5')-N(1)	-3.4(2)
C(4')-C(9,5')-N(1')-C(2')	4.8(2)
C(9,5')-N(1')-C(2')-N(3')	-4.5(2)
N(1')-C(2')-N(3')-C(4')	2.0(2)
C(2')-N(3')-C(4')-C(9,5')	1.1(2)

TABLA 16-C

C(8)-C(1)-N(9)-C(5)	-60.1(3) <sup>o</sup>
C(1)-N(9)-C(5)-C(6)	61.4(3)
N(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-57.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	52.2(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(1)	-50.9(4)
C(7)-C(8)-C(1)-N(9)	54.8(4)
C(4)-C(5)-N(9)-C(1)	-62.8(3)
C(5)-N(9)-C(1)-C(2)	63.4(3)
N(9)-C(1)-C(2)-C(3,5')	-7.5(3)
C(1)-C(2)-C(3,5')-C(4)	-45.5(3)
C(2)-C(3,5')-C(4)-C(5)	46.3(3)
C(3,5')-C(4)-C(5)-N(9)	6.3(3)



TABLA 16-D

C(1)-C(2)-C(3,5')-C(4)	-27.5(5) <sup>o</sup>
C(2)-C(3,5')-C(4)-C(5)	27.5(5)
C(3,5')-C(4)-C(5)-N(6)	-53.4(5)
C(4)-C(5)-N(6)-C(1)	77.6(5)
C(5)-N(6)-C(1)-C(2)	-77.6(5)
N(6)-C(1)-C(2)-C(3,5')	53.4(5)
C(1)-C(7)-C(8)-C(5)	0.0(0)
C(7)-C(8)-C(5)-N(6)	26.5(6)
C(8)-C(5)-N(6)-C(1)	-43.2(5)
C(5)-N(6)-C(1)-C(7)	43.2(5)
N(6)-C(1)-C(7)-C(8)	-26.5(6)

TABLA 17-A

a	b	c	ab	bc	ac	abc
$N(1') - H \dots 0(1) (\bar{x}, y-1/2, \bar{z}+1/2)$			0.86(9) <sup>A</sup>	1.905(5) <sup>A</sup>	2.837(7) <sup>A</sup>	167(1) <sup>n</sup>
$N(3') - H \dots N(6) (\bar{x}, y+1/2, \bar{z}+1/2)$			1.18(8)	1.702(5)	2.861(8)	164(1)

TABLA 17-B

$N(3') - H \dots N(7) (x+1/2, \bar{y}+1/2, z+1/2)$	0.93(3)	1.92(3)	2.831(2)	166(2)
$N(1') - H \dots 0(1) (\bar{x}, \bar{y}, -z+1)$	0.80(3)	2.10(3)	2.877(2)	170(2)

TABLA 17-C

$N(9) - H \dots 0(2) (x, y, z)$	1.03(2)	1.64(2)	2.649(2)	165(2)
$N(1') - H \dots 0(1) (\bar{x}+1, \bar{y}, \bar{z}+2)$	0.84(2)	2.04(2)	2.877(2)	177(2)
$0(3) - H \dots N(3') (x-1/2, \bar{y}+1/2, z-1/2)$	1.10(6)	1.85(6)	2.918(2)	164(4)
$0(4) - H \dots 0(2) (x, y, z,)$	0.87(9)	2.14(9)	2.949(3)	156(8)
$0(4) - H \dots 0(1) (\bar{x}+3/2, y+1/2, \bar{z}+3/2)$	0.86(1)	1.93(1)	2.736(3)	155(1)

TABLA 17-D

$N(3') - H \dots N(1') (x+1/2, \bar{y}+3/2, \bar{z}+3/2)$	0.93(2)	1.97(6)	2.906(7)	176(1)
---	---------	---------	----------	--------

### VII.1.- Compuesto A: N,Metil tropano-3-espiro-5'-tiohidantoina

Esta molécula está formada por un anillo de piperidina con un grupo metilo unido en su N y un anillo de cinco carbonos que junto con el de piperidina forma un biciclo de puente común C-N-C, y un anillo de tiohidantoina substituido en el carbono C(3,5') opuesto en el anillo hexagonal al átomo N. Como consecuencia de esta substitución el carbono C(3,5') es espiránico.

La longitud de los enlaces y la medida de los ángulos en la molécula son los correspondientes al tipo de enlaces que sustentan, y son muy similares a los encontrados por otros autores (36) que anteriormente han trabajado en compuestos similares.

De acuerdo con Schenk, Mac Gillavry, Skolnit y Laand (37) en la pseudotropina y Vooren, Schenk y Mac Gillavry (38) en el monohidrato de  $\alpha$ -clorotropano, la posición del grupo  $\text{CH}_3$  unido al N piperídínico es ecuatorial. Esta posición está probablemente determinada por la influencia que sobre ella pueden ejercer la posición de los enlaces de hidrógeno que existen entre moléculas adyacentes. Sin embargo en un compuesto semejante a este, el tropano-3,5'-espiro hidantoina (39), se había encontrado una posición axial para el grupo  $\text{CH}_3$ . Como en el presente compuesto la posición del  $\text{CH}_3$  es ecuatorial, el problema planteado en este sentido queda sin resolver. Es posible que la situación sea solamente determinada por interacciones estéricas.

En el anillo hexagonal, los parámetros de asimetría de Dax y Norton (40) son

$$\Delta C_{\text{S}}^{3,5'} = 3.6; \Delta C_{\text{2}}^{2-3,5'} = 20.8; \Delta C_{\text{2}}^{1-2} = 49.1$$

así que el anillo de piperidina adopta una conformación de silla muy distorsionada con un plano de simetría dominante que pasa aproximadamente por C(3,5') y N(6). Las desviaciones de estos átomos del plano medio calculado

TABLA 18-A

Plano A: C(1), C(2), C(4), C(5)

$$0.0509X + 0.9055Y - 0.4214Z = 1.7487$$

Plano B: C(1), C(5), C(7), C(8)

$$-0.8844X + 0.4079Y - 0.2270Z = -1.7459$$

Plano C: N(1'), C(2'), N(3'), C(4'), C(3,5')

$$-0.1520X - 0.3515Y - 0.9238Z = -2.9210$$

Atomo	A	B	C
C(1)	-0.018(7)	-0.006(7)	0.614(8)
C(2)	0.016(7)		1.025(7)
C(3,5')	0.371(7)		-0.073(7)
C(4)	0.021(8)		-1.531(7)
C(5)	0.022(8)	0.005(7)	-1.668(7)
N(6)	-0.904(6)	-0.682(5)	-0.651(6)
C(7)	1.329(8)	0.012(8)	0.194(8)
C(8)	1.345(7)	-0.011(8)	-1.320(8)
C(9)	-1.318(9)		-0.992(9)
N(1')			0.057(6)
C(2')			-0.049(7)
N(3')			-0.004(6)
C(4')			0.052(7)
O(1)			0.164(5)
S(1)			-0.224(2)

para los otros cuatro átomos del anillo son 0.371 y -0.904 Å respectivamente, Tabla 18. Comparando estos desplazamientos con los que se dan en bibliografía para el N-metil tropano-3-espiro-5'-hidantoina que son para los átomos correspondientes 0.538 y -0.808 Å, puede verse que en el presente compuesto es digno de tener en cuenta por un lado el aplanamiento de C(1), C(2), C(3,5') C(4) y C(5) y por otro el opuesto levantamiento. Estos incrementos en la deformación pueden ser debidos a la diferente posición del anillo de tiohidantoina unido al C(3,5') pues en el presente compuesto el anillo resulta girado 180° con respecto a la posición que tenía en el otro compuesto.

Estas interacciones se ponen de manifiesto en el valor de la distancia no-enlazante entre O(1) y C(8) por un lado y O(1)...C(7) por otro, con valores de 3.232 y 3.157 Å respectivamente.

El anillo de cinco miembros del biciclo presenta una conformación de sobre en N con valores de los parámetros de Altona, Geise y Romers (2) de

$$\Delta = 40.87 \quad \phi_m = 46.53$$

La desviación del N del plano medio calculado para C(1), C(5), C(7) y C(8) es de -0.682 Å.

Las magnitudes de ángulos de valencia y enlaces en la tiohidantoina presentan algunas diferencias con los valores dados por Walker, Folting y Merrit (41) en la 2-tiohidantoina, y S(1) y O(1) están significativamente desviados del plano medio de los cinco átomos del anillo. Estas diferencias pueden ser debidas al gran tamaño del resto de la molécula unida por el átomo espiránico C(3,5').

La Figura 8 muestra una proyección de la molécula aislada y la Figura 9 el empaquetamiento de las cuatro moléculas en la celdilla unidad.

Hay dos enlaces de hidrógeno cristalográficamente independientes:

$$N(1')-H\dots O(1)(\bar{x}, -1/2+y, 1/2-z) = 2.837(7) \text{ \AA} \quad y$$

$$N(3')-H\dots N(6)(\bar{x}, 1/2+y, 1/2-z) = 2.861(8) \text{ \AA}$$

La geometría de estos enlaces se resume en la Tabla 17. No hay contactos menores que 4 Å.

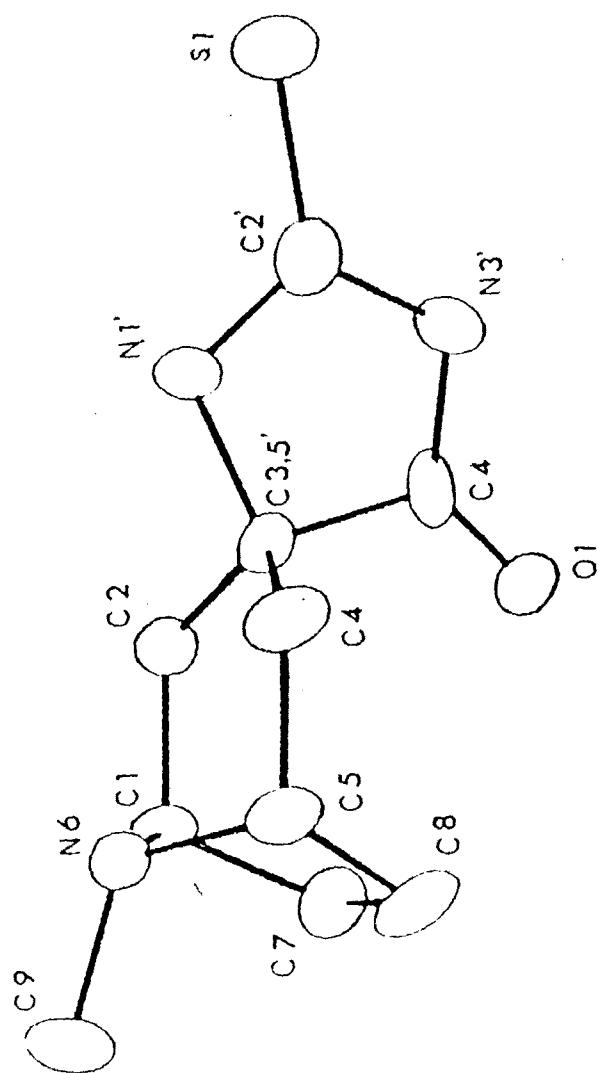


Figure 8

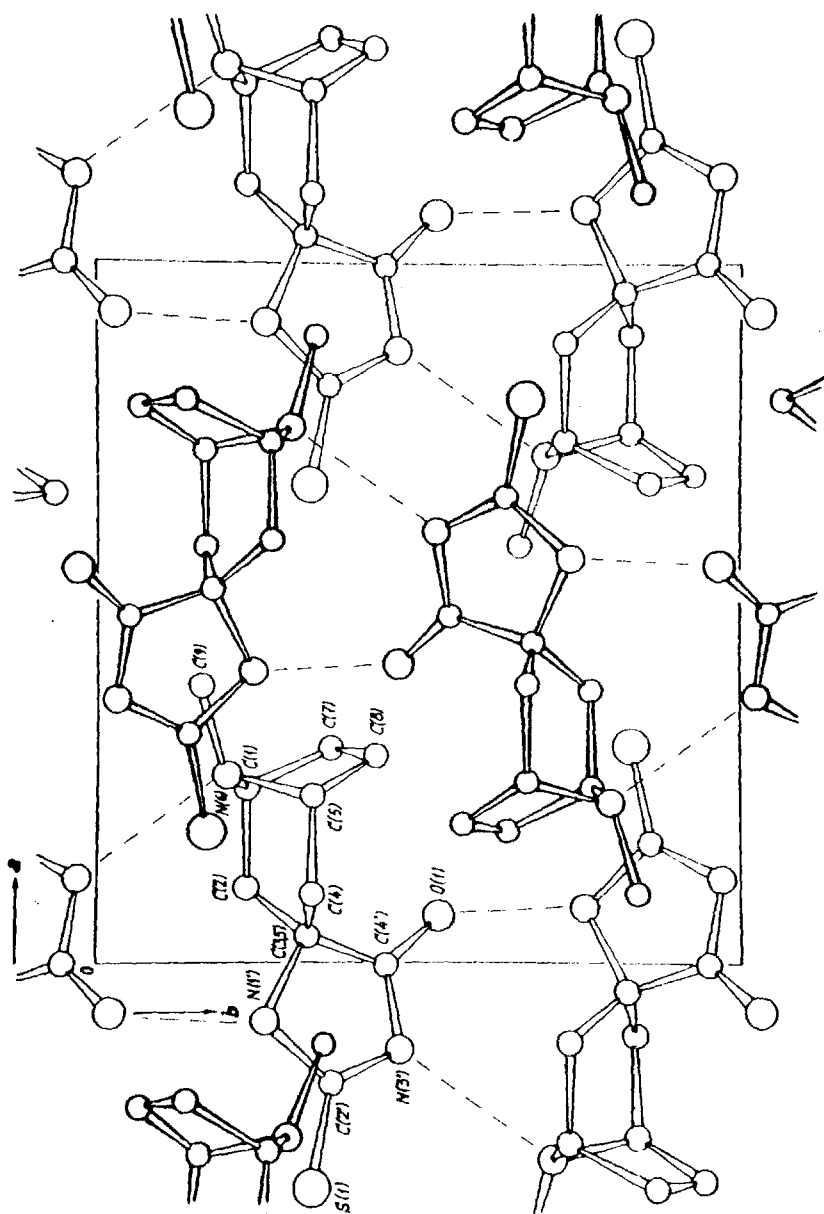


Figura 9



VII.2.- Compuesto B: 3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-espiro-5'-hidantoina.

La molécula de este compuesto consta de dos anillos de piperidina con un grupo  $\text{CH}_3$  enlazado a cada N. Los dos anillos están unidos por un puente C-C-C común cuyo átomo central es el C espiránico en el que está substituido el anillo de hidantoina.

El anillo bicliclononano presenta una simetría aproximada  $m$  (un plano de simetría definido por C(10), N(3), C(9,5'), N(7) y C(11)) que se pone de manifiesto en las distancias a este plano de cada par pseudosimétrico de átomos que son muy parecidas.

Las distancias de enlace no presentan ninguna anomalía, los C-C presentan los valores correspondientes a enlaces  $\text{sp}^3\text{-sp}^3$  y las distancias en la hidantoina están en perfecto acuerdo con las encontradas en la bibliografía para este anillo (36).

En la conformación del bicyclo están relacionadas las interacciones estéricas.

Los parámetros de asimetría

$$\text{anillo I} \quad \Delta C_s^{9,5'} = 1.17; \Delta C_2^{5-9,5'} = 6.38; \Delta C_2^{6-5} = 14.85$$

$$\text{anillo II} \quad \Delta C_s^{9,5'} = 0.37; \Delta C_2^{1-9,5'} = 4.71; \Delta C_2^{5-4} = 10.2$$

ponen de manifiesto que los dos anillos de piperidina tienen una conformación de silla distorsionada. Las desviaciones de los átomos N(7) y C(9,5') al plano medio a través de los átomos C(1), C(5), C(6) y C(8) son 0.529 y -0.765 Å.

Los desplazamientos de N(3) y C(9,5') del plano que pasa por los átomos C(1), C(2), C(4) y C(5) son 0.593 y -0.786 Å respectivamente (Tabla 19). En consecuencia, la parte del bicyclo formada por los átomos C(1), C(2), N(3),

TABLA 19

Plano I:  $0.976X+0.142Y+0.164Z = 12.614$

C(1)*	0.006	C(8)*	-0.006
C(5)*	-0.006	N(7)	-0.530
C(6)*	0.006	C(9,5')	0.766

Plano II:  $-0.384X+0.652Y-0.654Z = -7.501$

C(1)*	0.002	C(5)*	-0.002
C(2)*	-0.002	N(3)	0.592
C(4)*	0.002	C(9,5')	-0.786

Plano III:  $-0.276X+0.637Y+0.719Z = 3.985$

N(1)*	-0.028	O(1)	0.060
C(2)*	0.019	O(2)	-0.036
N(3)*	-0.000	N(3)	0.193
C(4)*	-0.015	N(7)	0.196
C(9,5')*	0.024	C(10)	0.254
		C(11)	0.230

Plano de pseudosimetría

N(3)*	-0.004	C(6)	1.237
N(7)*	0.003	C(8)	-1.228
C(9,5')*	0.000	N(1')	0.008
C(10)*	0.002	C(2')	0.141
C(11)*	-0.001	N(3')	0.129
C(1)	-1.223	C(4')	0.032
C(2)	-1.220	O(1)	0.246
C(4)	1.215	O(2)	-0.002
C(5)	1.223		

Plano IV:  $0.550X+0.716Y-0.429Z = 4.890$

C(1)*	0.000	C(2)	-1.295	N(7)	1.443
C(5)*	0.000	N(3)	-1.430	C(8)	1.246
C(9,5')*	0.000	C(4)	-1.291	C(10)	-2.673
		C(6)	1.262	C(11)	2.771

Desviación standard media: = 0.002

C(4), C(5) y C(1), C(5), C(6), N(7) son más planas que las partes opuestas en ambos anillos. Este aplanamiento de los anillos de piperidina se muestra también por las desviaciones de los átomos con relación al plano a través de C(1), C(9,5'), C(5). Si la silla fuera de conformación ideal los desplazamientos de los átomos N(3) y N(7) serían iguales a los desplazamientos de C(2), C(4), C(6) y C(8), mientras que en realidad las desviaciones de N(3) y N(7): -1.430 y 1.443 Å son más grandes que los desplazamientos de C(2), C(4), C(6) y C(8): -1.295, -1.291, 1.262 y 1.246 Å. Esta deformación es debida a la interacción entre N(3) y N(7) que se pone de manifiesto en la distancia no enlazante N(3)...N(7) de 2.873 Å y en los valores de los ángulos C(2)-C(1)-C(8) y C(4)-C(5)-C(6) de 112.6 y 113.2° respectivamente. Estos valores difieren de los que tendrían si se tuviera una conformación silla-silla ideal (la distancia N(3)...N(7) debería ser 2.38 Å).

En la Figura 10 se muestra una proyección de la molécula y el empaquetamiento de las moléculas en el cristal se ve en la Figura 11. Los átomos N(1') y N(3') del anillo de hidantoína son los donores en los dos puentes de hidrógeno de los cuales forman parte, uno con el O(1) del anillo de hidantoína y el otro con el N(7) del anillo piperidínico. Existe una interacción entre N(3') y N(3) expresada por la distancia entre estos átomos de 3.053(2) Å algo corta, pero no puede ser puente de hidrógeno ya que el valor del ángulo N(3')-H(3')...N(3) es de 114.7°.

La geometría de los puentes de hidrógeno está dada en la Tabla 17. Las restantes distancias intermoleculares corresponden a interacciones de van der Waals.

108

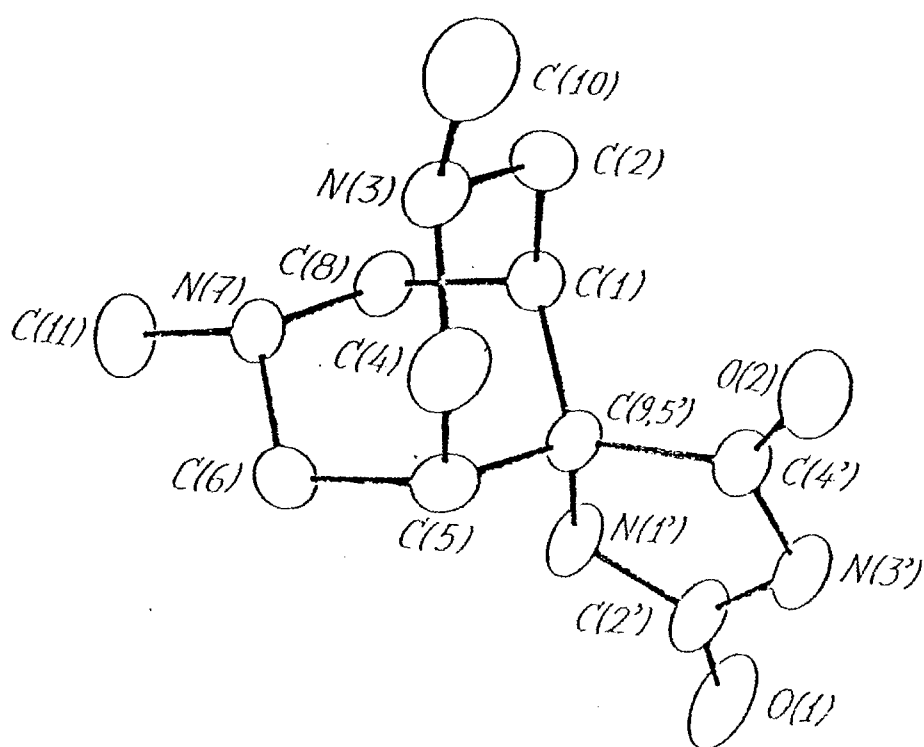


Figura 10

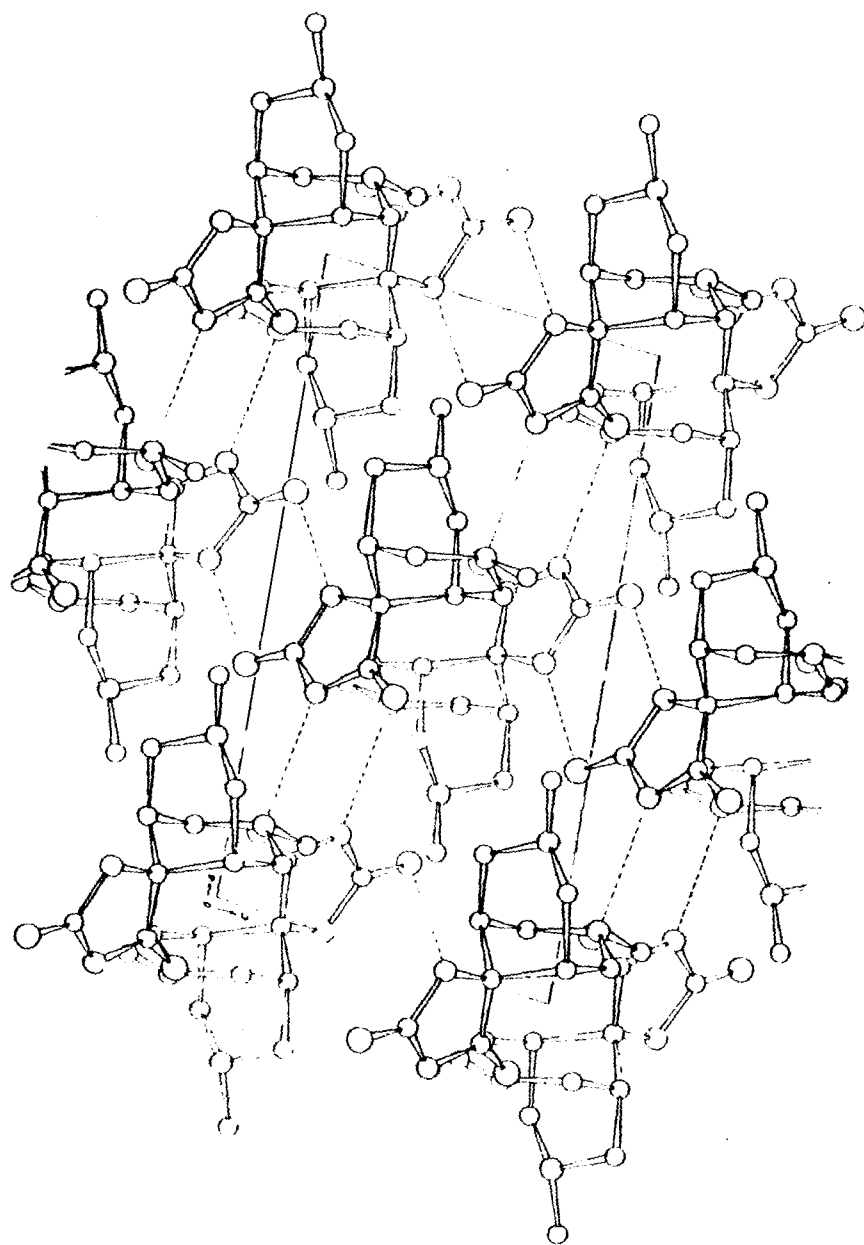


Figure 11

VII.3.- Compuesto C: N-( $\beta$ -hidroxipropil) granatano-3-espiro-5'-hidantoina monohidratada.

La molécula de este compuesto consta de dos anillos de piperidina; los dos anillos están unidos entre sí por un puente C-N-C común, en cuyo átomo central N está substituido el grupo hidroxipropil.

El biciclo [3,3,1] nonano presenta un plano de pseudo-simetría, ya que si se comparan las distancias opuestas en el biciclo Tabla 20, se observa que son semejantes. Este plano pasa por los átomos C(3,5'), N(9) y C(7) y también las distancias de los átomos situados a cada lado del plano de pseudorrotación son parecidas.

En este plano está contenido el anillo de hidantoina pero no el grupo hidroxipropil. Según diversos investigadores (Brown, Eglinton, Martin, Parker y Sin) (44) y (Webb y Becker) (6), los compuestos pertenecientes al sistema [3,3,1]nonano, con todos los puentes de tres átomos de carbono saturados, adoptan la conformación de doble silla. Para aumentar la distancia no enlazante C(3)...C(7), los anillos cicloexanos deben estar distintamente aplanados y los ángulos de valencia en C(2), C(3), C(4), C(6), C(7) y C(8) con valores bastante mayores que los correspondientes tetrahédricos. Por otro lado, Tamura y Sim (8) encontraron una conformación bote-silla en 9-Benzoil-3 $\alpha$ -bromo-2 $\beta$ -hidroxi-9-azabiciclo [3,3,1]nonano, y consideraron esta molécula como modelo de conformación bote-silla del biciclo [3,3,1]nonano-9-ona, ya que la distancia C(3)...N(9) encontrada por ellos es idéntica a la estimada por Webb y Becker (2.56 Å). En el N-( $\beta$ -hidroxietil)granatano-3-espiro-5'-hidantoina (45) el biciclo adopta también la conformación bote-silla aplanada.

En el presente compuesto el anillo de piperidina que lleva unido el grupo hidantoina presenta una conformación de bote, ya que las distancias de los átomos N(9) y C(3,5') al plano medio a través de los átomos C(1),

TABLA 20

Plano I: C(3,5'), N(1'), C(2'), N(3'), C(4')  
 $-0.4845X - 0.7747Y - 0.4064Z = -6.4857$

Plano II: C(1), C(2), C(4), C(5)  
 $0.7813X - 0.2184Y - 0.5848Z = -0.6591$

Plano III: C(1), C(5), C(6), C(8)  
 $-0.0287X + 0.4738Y - 0.8802Z = -3.2982$

Plano IV: C(3,5'), C(7), N(9)  
 $0.5047X + 0.7714Y + 0.3915Z = 6.4752$

Atomo	I	II	III	IV
C(1)		-0.003	0.008	1.246
C(2)		0.003	-1.413	1.280
C(3,5')	-0.002	0.568	-1.808	0.000
C(4)		-0.003	-1.435	-1.257
C(5)		0.003	-0.008	-1.252
C(6)		-1.397	0.010	0.000
C(7)		-2.196	-0.622	1.270
C(8)		-1.421	-0.009	0.000
N(9)	0.008	0.735	0.714	-0.001
N(1')	-0.004			0.004
C(2')	0.010			0.050
N(3')	-0.009			0.025
C(4')	0.004			-0.013
O(1)	0.026			0.046
O(2)	0.005		-0.004	-0.023
C(10)				0.505
C(11)				0.736
C(12)				

Desviación standard media: = 0.003



C(2), C(4), C(5) son 0.735 y 0.568 Å respectivamente. Por tanto la parte del biciclo C(1), C(2), C(4), C(5), N(9) presenta una conformación semejante a la de bote ideal, mientras que la parte C(1), C(2), C(4), C(5), C(3,5') está algo aplanada, pero un poco menos que en el N-(β-hidroxietil) granatano-3-espiro-5'-hidantoina. Los ángulos de valencia con vértices en C(2), C(3,5') y C(4) son (114.1, 111.2 y 114.6° respectivamente) bastante mayores que los correspondientes valores tetrahédricos, mientras que los valores de los ángulos en C(1), N(9) y C(5) (110.0, 110.0 y 109.5° respectivamente) están más cerca de los tetrahédricos.

El otro anillo de piperidina tiene conformación silla; los desplazamientos de N(9) y C(7) a partir del plano medio C(1), C(8), C(5), C(6), son 0.714 y -0.622 Å. Estos valores se acercan al correspondiente a una silla ideal (0.73 Å) por lo tanto está poco distorsionada.

Las deformaciones de los dos anillos de piperidina se ponen de manifiesto en los valores de los parámetros de asimetría de Duax y Norton. En el bote, dichos parámetros son

$$\Delta C_s^{3,5'} = 0.92 \quad \Delta C_s^{1-2} = 3.51$$

y en el anillo con conformación de silla

$$\Delta C_s^7 = 1.92; \quad \Delta C_2^{7-8} = 2.56; \quad \Delta C_2^{1-8} = 9.18$$

La conformación silla-bote del biciclo es preferida en este caso debido al voluminoso sustituyente en C(3,5') y el aplanamiento del bote es debido a la interacción N(9)-H...O(2) que supone una distancia de enlace de hidrógeno un poco corta. La distancia N(9)...C(3,5') es 2.672 Å, semejante a la encontrada en el N-(β-hidroxietil) granatano-3-espiro-5'-hidantoina y por tanto un poco más larga que la correspondiente distancia en el bote ideal (2.56) (Well y Becker) (6) debido al aplanamiento del bote.



Las distancias y ángulos de enlace en el biciclo están de acuerdo con las dadas en la bibliografía, en cambio en el anillo de la hidantoina se observa un acortamiento en los enlaces  $N(3')-C(2')$  y  $N(3')-C(4')$  a la vez que un aumento de las distancias  $C(2')-O(1)$  y  $C(4')-O(2)$ .

Estos datos revelan que se trata de una estructura iónica "zwitterion" originada por la transfencia protónica del grupo ácido  $N(3')-H$  al átomo  $N(9)$  básico piperidínico. En esta constitución iónica existe un sistema aniónico resonante  $(O \cdots C \cdots N \cdots C \cdots O)^-$ , y se estabiliza tanto por el enlace intramolecular  $N^+(9)-H \cdots O(2)$ , como por la existencia de una molécula de agua que se une por enlaces de hidrógeno con oxígenos hidantoinicos de dos moléculas vecinas (46).

También el átomo  $O(2)$  forma parte de otro enlace de hidrógeno, pero es ta vez actuando como aceptor, siendo el donador el oxígeno del agua de hidratación  $O(4)$ , que también es donador en el enlace con el  $O(1)$  de la hidantoina de la molécula vecina. O sea que todos los átomos de oxígeno, excepto el  $O(3)$ , forman parte de dos enlaces de hidrógeno. Los restantes contactos son debidos a fuerzas de van der Waals.

La geometría de todos estos enlaces de hidrógeno se dan en Tabla 17.

El grupo hidroxipropil está unido al  $N(9)$  en posición axial, lo mismo que ocurre en el citado  $N-(\beta\text{-hidroxipropil})$  granatano-3-espiro-5'-hidantoina.

En la Figura 12 se da una proyección de la molécula y en la Figura 13, una proyección de la estructura sobre el plano  $ab$ .

114

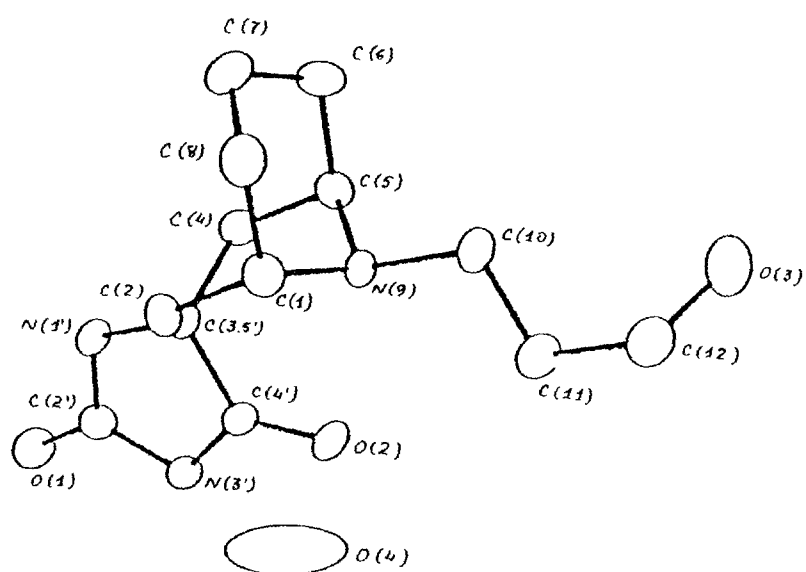


Figura 12

113

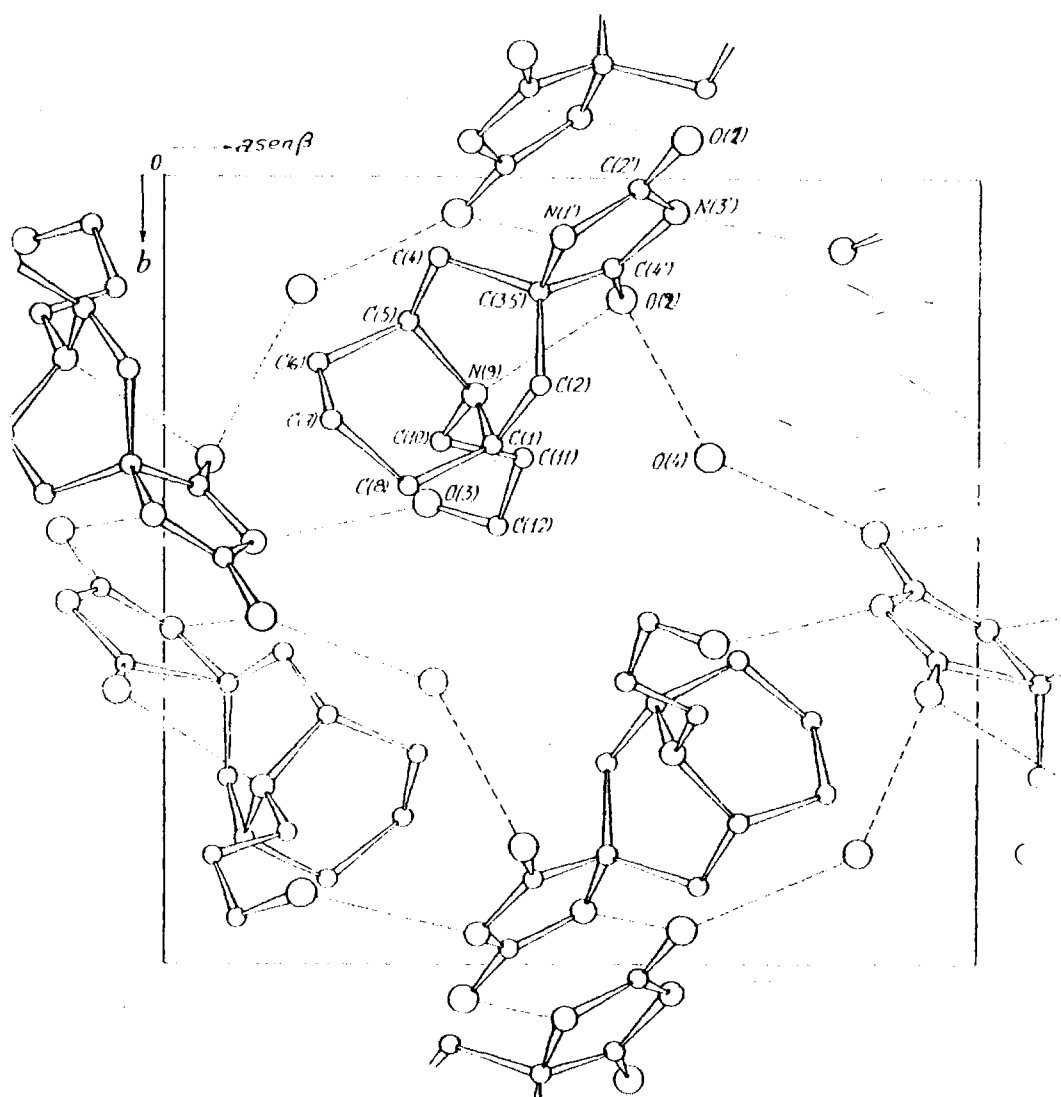


Figura 13

#### VII.4.- Compuesto D: N-Metiltropano-3-espiro-5'-imidazolona

Como se dijo anteriormente, los cristales de este compuesto podían pertenecer al grupo espacial romboico  $Pnma$  céntrico o al  $Pna2_1$  no centrosimétrico. El test de centro de simetría sugiere el grupo centrosimétrico (Tabla 7). En este grupo la multiplicidad de los puntos equivalentes es 8, en posición general, pero como el contenido de la celdilla unidad es de 4 moléculas, es necesario considerar que están situadas en posición especial, de multiplicidad 4. Esta posición especial puede ser un plano o centro de simetría. Como la molécula posee un plano de simetría, éste se sitúa sobre el plano de simetría cristalográfico perpendicular al eje  $b$  en posiciones  $\frac{1}{4}$  y  $\frac{3}{4}$ , por tanto el anillo de imidazolona y los átomos N(6) y C(9) estarán situados en este plano y tendrán cada uno de ellos multiplicidad 4. Los restantes átomos C(1), C(2), C(4), C(5), C(7) y C(8) como no están en el plano de simetría se sitúan en posición general y tienen multiplicidad 8. El anillo de imidazolona es por consiguiente completamente plano y las distancias en él están en completo acuerdo con las encontradas por Martínez Carrera en el imidazol (47).

El anillo de piperidina adopta una conformación de silla aplanada. Las desviaciones de los átomos C(3,5') y N(6) del plano medio a través de los átomos restantes son: 0.359 y -0.880 Å respectivamente. El aplanamiento de la parte C(1), C(2), C(3,5'), C(4) y C(5) de la silla y el opuesto levantamiento son apreciablemente mayores que en los anteriores compuestos y esto podría ser debido a la posición ecuatorial del grupo  $CH_3$  y a interacciones estéricas con el grupo C=O ya que las distancias no enlazantes C(7)...O y C(8)...O son de 3.167 Å. Dado que la molécula tiene un plano de simetría, el anillo de piperidina no tiene más deformación que la indicada anteriormente sin existir otra distorsión. Efectivamente, los parámetros de asimetría de Duax y Norton dan los valores correspondientes a esta simetría:

TABLA 21

Plano I: N(6), C(9), C(3,5'), N(1'), C(2'), N(3'), C(4') O(1)

$$Y = 6.2713$$

Plano II: C(1), C(2), C(4), C(5)

$$0.8833x - 0.4690z = -0.7797$$

Plano III: C(1), C(5), C(7), C(8)

$$0.7736x + 0.6337z = 5.080$$

Atomo	I	II	III
C(1)	1.143	0.000	0.000
C(2)	1.281	0.000	1.405
C(3,5')	0.000	0.359	2.262
N(6)	0.000	-0.880	-0.635
C(7)	0.777	1.386	0.000
C(9)	0.000	-1.272	-2.079
N(1')	0.000	-0.409	3.140
C(2')	0.000	0.436	4.338
N(3')	0.000	1.753	4.498
C(4')	0.000	1.820	3.258
O(1)	0.000	2.838	3.056

Desviación standard media: = 0.004

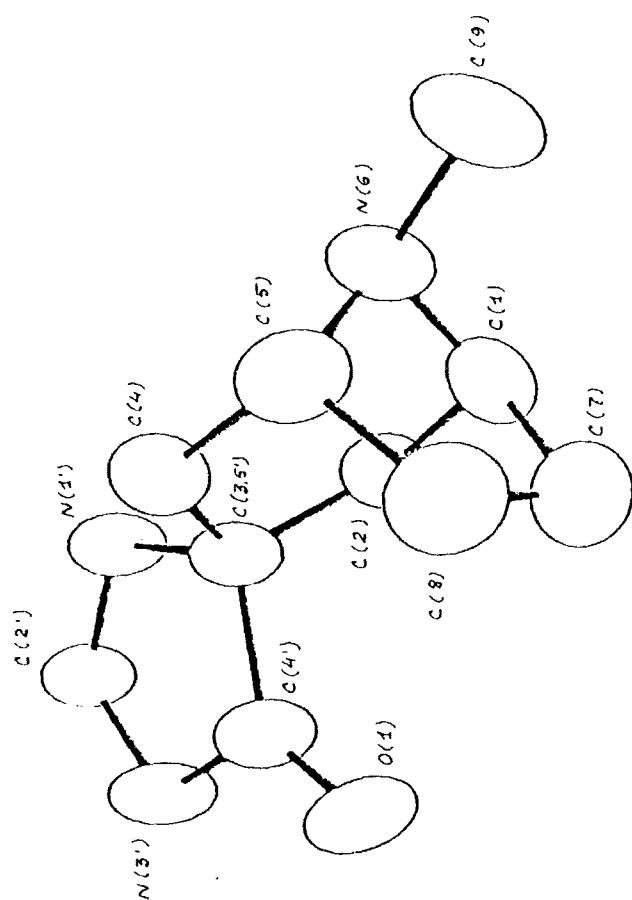
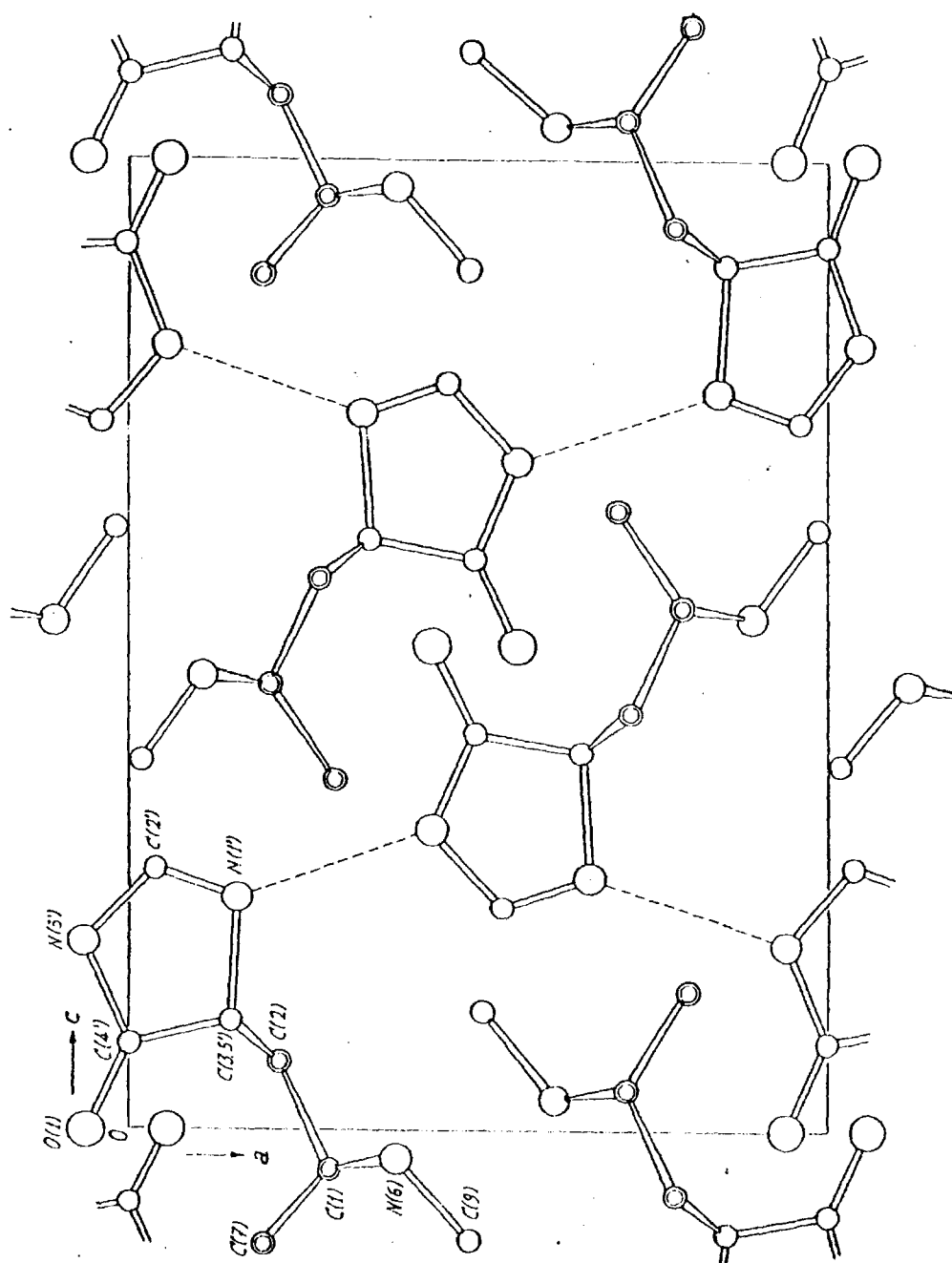


Figure 14



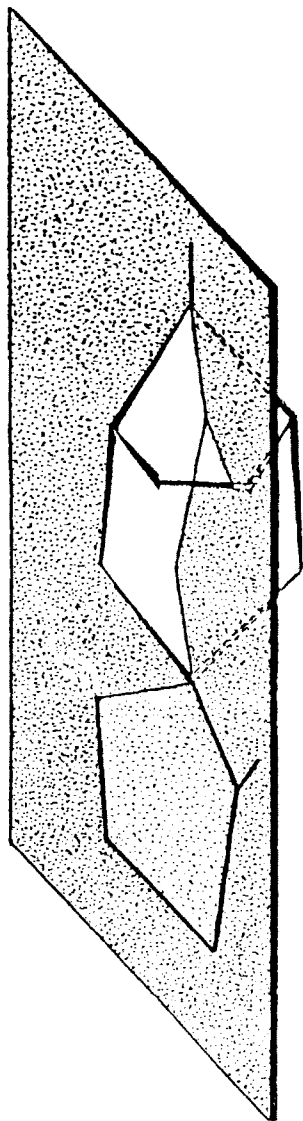


Figure 16



$$\Delta C_{5}^{3,5'} \approx 0; \quad \Delta C_{2}^{1-2} = 7.08; \quad \Delta C_{2}^{1-6} = 25.06$$

En el caso del anillo pentagonal del biciclo, los parámetros de Altona et al. son

$$\phi_m = 45^\circ \quad \Delta = 36$$

que muestran una conformación de sobre ideal en N(6). La desviación del átomo N(6) del plano medio trazado a través de los restantes átomos del anillo es  $-0.635 \text{ \AA}$ .

Las moléculas se unen entre sí por un enlace de hidrógeno entre N(1') y N(3') ambos pertenecientes al anillo de imidazolona. La longitud de este enlace es  $N(1')-N(3') = 2.906(7) \text{ \AA}$  y la geometría completa del enlace se da en Tabla 17.

La Figura 14 muestra una proyección de la molécula y la Figura 15 una proyección de la estructura sobre el plano ac. En la Figura 16 se da un esquema de la molécula mostrando el plano de simetría.

### VII.5.- Comparación de las estructuras

Los compuestos B y C constan de una hidantoina unida a un biciclo [3,3,1] nonano, sin embargo, se diferencian en que en el compuesto B la hidantoina se une al carbono central del puente del biciclo mientras que en el C lo hace a un vértice del biciclo. Como consecuencia de esta diferencia cambia la conformación del biciclo de silla-silla a bote-silla. Los sustituyentes en los nitrógenos piperidínicos ocupan las mismas posiciones: ecuatoriales en el compuesto B y "bowsprit" (bauprés) en el compuesto C. Las hidantoinas de ambos compuestos son prácticamente planas acentuándose dicha planaridad en el compuesto C como consecuencia de la existencia de una deslocalización electrónica existente entre los átomos O-C-N-C-O. Ello fomenta el empaquetamiento de las moléculas en ambos compuestos por enlaces de hidrógeno cuyas características han sido explicadas anteriormente.

Los compuestos A y D están formados por un biciclo [3,2,1] octano con grupos  $\text{CH}_3$  substituidos en el N piperidínico (tropano). El anillo pentagonal substituido en el carbono espiránico del biciclo en el compuesto A corresponde a una monotiohidantoina y en el D a una imidazolona, única diferencia existente entre los dos compuestos. Esta diferencia no afecta a la conformación de los biciclos que en los dos casos son silla y sobre; pero sí, al empaquetamiento molecular aún cuando siguen formandose enlaces de hidrógeno con el O como aceptor.

En el anillo pentagonal del biciclo [3,2,1] octano, la desviación del átomo N(6) con respecto al plano medio de la base del anillo pentagonal con conformación sobre, es mayor que la correspondiente a un sobre ideal debido a la interacción estérica entre el puente etilénico y la tiohidantoina o imidazolona unido al anillo piperidínico a través del carbono espiránico.

La posición ecuatorial de los metilos en los dos grupos tropano está

de acuerdo con los resultados obtenidos por algunos autores (14), (15), (16) y (17), y sin embargo es distinta a la encontrada en otros compuestos de esta misma serie (18), de donde se deduce que la posición del metilo no queda determinada a priori.

124

VIII. ANALISIS CONFORMACIONAL

#### VIII.- ANALISIS CONFORMACIONAL

El estudio detallado de las posibles conformaciones de una molécula constituye uno de los avances más recientes de la Estereoquímica. Este campo se conoce generalmente como Análisis Conformacional y se basa en la posibilidad de rotación libre alrededor de un enlace sencillo carbono-carbono. Sin embargo en casos específicos, ciertos isómeros de rotación o conformaciones pueden ser más estables que otros, debido a la energía necesaria para darle estabilidad. Cuando hay más de dos grupos grandes unidos a los carbonos que soportan el enlace sencillo, dichos grupos pueden interferir entre sí, siendo más estables los conformeros que no soportan interferencias.

Según la Estereoquímica clásica, Bayer (1885) introdujo la teoría de la tensión en los anillos de carbono. Los cálculos correspondientes indican que los anillos más estables son los de 5 ó 6 carbonos que pueden ser planos. Sachse y Mohr admiten que los anillos que tienen más de 5 átomos de carbono no son planos y pueden existir en conformaciones sin tensión. Los anillos de menos de 5 átomos (3 ó 4 átomos) son necesariamente casi planos y estarán forzados.

Originariamente la estereoquímica estaba casi exclusivamente confinada al campo del estereoisomerismo describiendo y explicando las posibilidades isoméricas debidas a la disposición atómica espacial. Hoy la estereoquímica se ha convertido en una de las más importantes ramas de la química orgánica teórica, en donde rara es la cuestión que no está envuelta en problemas estéricos.

El grado de tensión de un anillo puede determinarse a partir de los calores de combustión por grupo metileno ( $\Delta H \approx 168.7$  Kcal en el etano). Como al formarse enlaces carbono-carbono debe haber un compromiso entre la tensión de los ángulos de enlace y las correspondientes torsiones de estos enlaces y el suficiente solapamiento de los orbitales híbridos, parece ser que el estudio de estas magnitudes puede dar una medida de la tensión del anillo, o lo que es semejante, una medida de la separación de un anillo de su simetría original.

#### VIII.1.- Método de Altona, Geise y Romers (48)

El método más usado en la determinación de conformaciones en anillos de 5 elementos, es el debido a estos autores.

El estudio se realiza en función de los ángulos de torsión y de valencia. Debido a la gran flexibilidad del anillo de 5 elementos, se necesita una gran exactitud en la descripción de sus propiedades geométricas y conformacionales, siendo los ángulos de torsión de gran importancia por su gran sensibilidad a ligeros cambios en el parámetro de pseudorrotación.

Recientes cálculos han mostrado que la energía mínima de la molécula de ciclopentano se alcanza cuando un átomo de carbono del ciclopentano se separa del plano de los otros cuatro 0.5 Å. Este átomo de carbono no está fijo en esa posición ya que tiene lugar una rotación de tal modo que todos los átomos de carbono alcanzan esa posición en orden sucesiva. Esa rotación es la que recibe el nombre de pseudorrotación. En otras palabras el ciclopentano no plano no se puede representar por una sola estructura.

El método expresa las diversas conformaciones, incluso las intermedias en función de propiedades comunes. Estas propiedades están resumidas en dos parámetros, el máximo valor del ángulo de torsión alcanzado en la pseudorrotación,  $\phi_m$ , y el parámetro  $\Delta$ , que sitúa el punto exacto sobre el camino de la pseudorrotación.

Dada la gran flexibilidad del ciclopentano, la presencia de algún sustituyente en el anillo cambia el delicado equilibrio entre las energías de torsión y el desdoblamiento de los enlaces introduciendo factores estéricos, que darán lugar a la aparición de barreras de energía que se oponen a la pseudorrotación.

El ciclo total de pseudorrotación en el ciclopentano comprende 10 forma

$C_5$ , con plano de simetría y otras 10,  $C_2$ , con eje binario, además de todos los casos de simetría intermedia entre sobre y media silla. El ángulo de torsión máxima posible,  $\phi_m$ , se usa como una medida de la amplitud y el ángulo de fase es el parámetro conformacional,  $\Delta$ ; cualquier ángulo de torsión  $\phi_0$  estará comprendido entre los valores extremos de esas magnitudes según unos valores que son consecuencia del movimiento periódico.

Dado el carácter periódico de tales movimientos, podrán expresarse por medio de las funciones seno y coseno, es decir, por series de Fourier, según la ecuación

$$\phi_0 = \phi_m \cos \frac{\Delta}{2} \quad 0 \leq |\Delta| < 720^\circ$$

y a partir de esta ecuación y las relaciones entre los ángulos de torsión  $\phi_i$  con  $\phi_m$  y  $\Delta$ , se llega a la expresión:

$$\operatorname{tg} \frac{\Delta}{2} = \frac{(\phi_2 - \phi_4) - (\phi_1 + \phi_3)}{3.0777 \phi_0}$$

un valor de

$\Delta = \pm 36$  indica un sobre

$\Delta = 0$  indica media silla



VIII.2.- Modelo de Cremer y Pople (49)

El tratamiento que sigue esta teoría es el siguiente: Las posiciones de los átomos que forman el anillo quedan determinadas por las coordenadas cartesianas  $x_i$ ,  $y_i$ ,  $z_i$  o por los vectores de posición  $R_i$  para  $i=1,2,3\dots N$ , siendo  $N$  el número de átomos que forman el anillo. Estas coordenadas deben estar tomadas con respecto a un origen situado en el centro del anillo con lo que

$$\sum_{i=1}^N R_i = 0$$

Para fijar un sistema de coordenadas de distorsión del anillo, es conveniente especificar los desplazamientos de cada núcleo con respecto de un plano hipotético que pase por el origen central. El sistema de ejes de coordenadas se elegirá de manera que teniendo su origen en el centro del anillo, el eje  $Z$  sea perpendicular al plano medio del anillo. El eje  $Y$  puede elegirse de manera que contenga la proyección en ese plano de uno de los átomos que será el 1.

Estas condiciones determinan que

$$\sum_{i=1}^N Z_i = 0$$

de modo que

$$\sum_{i=1}^N Z_i \cos \left| \frac{2\pi(i-1)}{N} \right| = 0$$

$$\sum_{i=1}^N Z_i \sin \left| \frac{2\pi(i-1)}{N} \right| = 0$$

con lo que queda fijado el plano inequívocamente.

La orientación de este plano se puede determinar ahora por los vectores de posición  $\vec{R}_i$  por medio de dos nuevos vectores  $\vec{R}'$  y  $\vec{R}''$  tales que

$$\vec{R}' = \sum_{i=1}^N \vec{R}_i \sin \left| \frac{2\pi(i-1)}{N} \right|$$

$$\vec{R}'' = \sum_{i=1}^N \vec{R}_i \cos \left| \frac{2\pi(i-1)}{N} \right|$$

con lo que el vector unidad  $\vec{n}$ ,

$$\vec{n} = \frac{\vec{R}' \times \vec{R}''}{|\vec{R}' \times \vec{R}''|}$$

perpendicular a  $\vec{R}'$  y a  $\vec{R}''$  será el eje molecular Z.

Como debido a la definición de  $\vec{n}$ , las componentes de  $\vec{R}'$  y  $\vec{R}''$  a lo largo de  $\vec{n}$  son cero, quedan satisfechas las ecuaciones que determinan el plano medio y el conjunto completo de desplazamientos a partir de este plano están dados por los productos escalares

$$Z_i = \vec{R}_i \cdot \vec{n}$$

Cuando el número de átomos del anillo es impar, se definen las coordenadas de distorsión generalizadas  $q_m$  (amplitudes) y  $\phi_m$  (fases) por

$$q_m \cos \phi_m = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{i=1}^N Z_i \cos \left| \frac{2\pi m(i-1)}{N} \right|$$

$$q_m \sin \phi_m = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{i=1}^N Z_i \sin \left| \frac{2\pi m(i-1)}{N} \right|$$

para  $m = 2, 3, \dots, \frac{N-1}{2}$

Si el número de átomos del anillo es par, hay una sola coordenada de distorsión

$$q_{N/2} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^N Z_i \cos \left| (i-1)\pi \right| = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{i=1}^N (-1)^{(i-1)} Z_i$$

Estas ecuaciones constituyen un sistema de  $N$  ecuaciones lineales para los  $N$  desplazamientos  $Z_i$ , que pueden ser resueltas para obtener el valor de  $Z_i$  en función de las coordenadas de deformación. Lo que daría como resultado

$$Z_i = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{m=2}^{1/2(N-1)} q_m \cos \left| \phi_m + \frac{2\pi m(i-1)}{N} \right|$$

cuando  $N$  es impar

$$Z_i = \sqrt{\frac{2}{N}} \sum_{m=2}^{N/2-1} q_m \cos \left| \phi_m + \frac{2\pi m(i-1)}{N} \right| + \frac{1}{\sqrt{N}} q_{N/2} (-1)^{(i-1)}$$

cuando  $N$  es par

Para estos dos casos:

$$\sum_{i=1}^N Z_i^2 = \sum_m q_m^2 = Q^2$$

La magnitud  $Q \geq 0$  se llama amplitud de distorsión total.

Las posiciones polares ( $\theta = 0$  ó  $180^\circ$ ) corresponden a una conformación silla, con  $q_1^2 = 0$  y  $q_2 = \pm Q$  y desplazamientos relativos al plano medio dados por

$$Z_1 = -Z_2 = +Z_3 = -Z_4 = +Z_5 = -Z_6 = \frac{1}{\sqrt{6}} q_3$$

Las posiciones sobre el ecuador de la esfera tienen  $\theta = 90^\circ$ , de modo que  $q_3 = 0$ ,  $q_2 = Q$ .

Cuando el ángulo de fase,  $\phi$ , varía, la conformación atraviesa una serie de seis conformaciones.

Para un anillo de 5 miembros los valores de  $\phi = 0,36,72^\circ, \dots$ , corresponden a diez conformaciones "sobre" con simetría  $C_5$ .

Mientras que  $\phi = 18,54,90^\circ, \dots$ , se referiría a diez conformaciones "twist" con simetría  $C_2$ .

Para un anillo de 6 átomos hay tres grados de libertad de levantamiento que se describen por único par  $(q_2, \phi_2)$  y una coordenada de levantamiento  $q_3$ .

Si el anillo es silla  $q_2 = 0$ ,  $q_3 = \pm Q$ ,  $\phi = 0$ .

Para conformación "bote" existen seis valores posibles de  $\phi = 0, 60, 120, 180, 240, 300^\circ$  y  $q_2 = Q$ ;  $q_3 = 0$ .

Para conformación "twist -bote" también existen seis valores de  $\phi = 30, 90, 150, 210, 270, 330^\circ$  con valores de  $q_2$  y  $q_3$  iguales a los anteriores por ocupar también posición ecuatorial en la hemiesfera.

Las conformaciones media silla y medio-bote son intermedias a las posiciones ecuatoriales y polar.

## VIII.3.- Método de Duax y Norton (50)

Define la conformación de cualquier anillo en relación con la conformación ideal de silla, bote, sobre, etc., por medio de unos parámetros de asimetría que miden el grado de separación de la simetría ideal.

Para ello, se hace el estudio a partir de los ángulos de torsión de los enlaces del anillo comparandolos de manera que resultan con un valor cero cuando la simetría en cuestión está presente. Cuando se trata de planos de simetría, los ángulos de torsión se relacionan inversamente, es decir, aquellos que tienen igual magnitud pero distinto signo y tales ángulos de torsión se comparan por adición. Si se trata de ejes binarios, los ángulos de torsión se comparan por substracción y relacionan entre sí a los que tienen igual magnitud y signo. La raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las discrepancias individuales, da una medida de la desviación del anillo con respecto de la simetría ideal. Las dos ecuaciones usadas son:

para planos de simetría.

$$\Delta C_s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (\phi_i + \phi'_i)^2}{m}}$$

para ejes binarios de simetría

$$\Delta C_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (\phi_i - \phi'_i)^2}{m}}$$

donde m es el número de comparaciones individuales y  $\phi_i$   $\phi'_i$  son los ángulos de torsión relacionados por la simetría.

Será preciso, también, definir la localización de los parámetros de asimetría que se describen, y para ello se agrega a la notación  $C_2$  o  $C_s$  el nombre del átomo o átomos con numeración menor dentro del anillo, que está incluido o incluidos en dicha simetría.

Los tres parámetros que usualmente se dan son:

- 1) El parámetro de asimetría de más bajo valor, que indica la posición de simetría más alta.
- 2) El parámetro de asimetría que sigue en valor numérico al primero.
- 3) El parámetro de asimetría correspondiente a un elemento de simetría en posición perpendicular a la simetría máxima.

Las posibles conformaciones del anillo hexagonal son plano, silla, bote, twist, sofa y media silla que contienen en el primer caso una simetría total correspondiente a un hexágono regular; en la "silla" la simetría será tres planos de simetría y tres ejes binarios; el "bote" supone la existencia de dos planos de simetría; "twist" contiene dos ejes binarios; "sofá" un solo plano de simetría y "media silla" un solo eje binario.

#### VIII.4.- Aplicación de los tres métodos

Al estudiar la conformación de los bicíclos pertenecientes a las moléculas objeto de nuestro trabajo, hemos querido hacer a la vez una comparación entre los resultados obtenidos por los tres métodos que hemos usado para definir dicha conformación.

Puesto que los anillos pentagonales tanto de hidantoina como de tiohidantoina e imidazolona son prácticamente planos debido a la resonancia electrónica que existe entre sus átomos, prescindiremos de su análisis conformacional y vamos a referirnos a los anillos de los respectivos bicíclos.

Como se ha visto en el estudio previo de los métodos de análisis conformacional, Crámer y Pople parten, para la obtención de los parámetros, de las coordenadas de los átomos y los autores de los otros dos métodos lo hacen a partir de los ángulos de torsión del anillo.

Los anillos pentagonales fueron analizados según los métodos de Crámer y Pople; de Altona et al y Duax y Norton.

Los anillos hexagonales por el contrario lo fueron por los métodos de Crámer y Pople y de Duax y Norton.

El método de Altona usa los ángulos de torsión de los enlaces del anillo y tiene la ventaja de la facilidad de cálculo y describe las conformaciones de todos los anillos, incluso de aquellos que tienen conformaciones intermedias debido a que la conformación se determina por medio de los parámetros  $\phi_m$  y  $\Delta$ , que localizan el punto exacto en el camino de la pseudorrotación a la vez que la máxima deformación.

El método de Crámer usa las coordenadas de los átomos del anillo que se estudia. El análisis aplicado a un anillo de cualquier tamaño lleva a una sistemática descripción de la posible geometría estructural de ese anillo,



tanto en casos de 3 ó 4 átomos como para elevado número de átomos. Y permite el conocimiento de una aproximación cuantitativa de la orientación relativa de los sustituyentes con respecto del plano medio que pasa por el centro geométrico.

Por último, el método de Duax y Norton es el más intuitivo. Sus parámetros de asimetría miden la conformación del anillo estudiado indicando la separación entre su simetría real y aquella de la forma ideal.

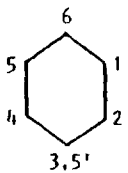
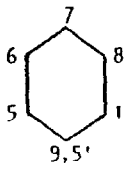
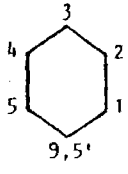
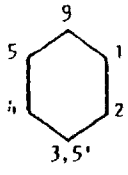
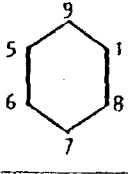
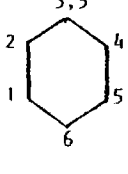
Los valores obtenidos para los parámetros conformacionales de los anillos que se han estudiado ponen de manifiesto las características anteriormente expresadas, así como la concordancia de los obtenidos a partir de ellos.



## ANILLOS PENTAGONALES

Compuesto	Anillo	Parámetros conformacionales			Confor.
		Altona et al.	Greiner y Pople	Duax y Norton	
A		$\phi_m = 46.53$ $\Delta = 40.87$	$q_2 = 1.984$ $\phi_2 = 357.7$	$C_5^6 = 2.39$	sobre
D		$\phi_m = 45$ $\Delta = 36$	$q_2 = 42.42$ $\phi_2 = 324$	$C_5^6 = 0$	sobre perfecto

## ANILLOS HEXAGONALES

Compuesto	Anillo	Parámetros conformacionales		Conformación
		Duax y Norton	Cremer y Pople	
A		$\Delta C_s^{3,5'} = 3.6$	$q_2 = 0.371$	Silla distorsionada
		$\Delta C_2^{2-3,5'} = 20.8$	$q_3 = -0.550$	
		$\Delta C_2^{1-2} = 49.1$	$\phi_2 = 114.9$	
B		$\Delta C_s^{9,5'} = 1.17$	$q_2 = 0.142$	Silla distorsionada
		$\Delta C_2^{5-9,5'} = 6.38$	$q_3 = -0.554$	
		$\Delta C_2^{6-5} = 14.85$	$\phi_2 = 225.2$	
		$\Delta C_s^{9,5'} = 0.37$	$q_2 = 0.676$	Silla distorsionada
		$\Delta C_2^{1-9,5'} = 4.71$	$q_3 = -0.123$	
		$\Delta C_2^{5-4} = 10.2$	$\phi_2 = 265.5$	
C		$\Delta C_s^{3,5'} = 0.92$	$q_2 = 0.756$	Bate distorsionado
		$\Delta C_s^{1-2} = 3.51$	$q_3 = 0.0752$	
		$\Delta C_s^{7,5'} = 1.92$	$q_2 = 0.0687$	Silla poco distorsionada
		$\Delta C_2^{7-8} = 2.56$	$q_3 = -0.575$	
D		$\Delta C_s^{3,5'} = 0$	$q_2 = 0.364$	Silla
		$\Delta C_2^{1-2} = 7.08$	$q_3 = -0.534$	
		$\Delta C_2^{1-6} = 25.06$	$\phi_2 = 120$	



## IX.- CONCLUSIONES

1. A partir de medidas de intensidades con un difractómetro automático de cuatro círculos, han sido determinadas las estructuras cristalinas de los siguientes compuestos:

1.a) N-Metiltropano-3-espiro-5'-monotiohidantoina (compuesto A).

3,7-Dimetil-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-espiro-5'-hidantoina (compuesto B).

N-(8-Hidroxipropil) granatano-3-espiro-5'-hidantoina monohidratada (compuesto C).

N-Metiltropano-3-espiro-5'-imidazolona (compuesto D).

Los compuestos A y D cristalizan en el sistema ortorrómbico y los B y C en el sistema monoclinico.

- 1.b) Las extinciones sistemáticas observadas conducen a los grupos espaciales  $P2_12_12_1$  para el compuesto A;  $P2_1/n$  para los B y C y  $Pnma$  para el D.

- 1.c) las constantes reticulares son:

Compuesto A:  $a = 11.081(1)$ ,  $b = 10.156(1)$ ,  $c = 9.236(1)$  Å

Compuesto B:  $a = 13.260(1)$ ,  $b = 13.116(1)$ ,  $c = 6.890(1)$  Å

$\beta = 97.47(3)^\circ$

Compuesto C:  $a = 12.389(1)$ ,  $b = 12.108(1)$ ,  $c = 9.213(1)$  Å  
 $\beta = 93.80(2)^\circ$

Compuesto D:  $a = 9.901(1)$ ,  $b = 8.362(1)$ ,  $c = 12.059(1)$  Å

Hay cuatro moléculas en la celdilla unidad de cada compuesto y las densidades roentgenográficas son: 1.440, 1.332, 1.374 y 1.286 g/cm<sup>3</sup> respectivamente.

- Las posiciones de los átomos no hidrógenos se determinaron por métodos directos y síntesis de Fourier. El intervalo de la desviación standard en coordenadas se encuentra entre 0.0002 y 0.0010 Å.
- El refinamiento se efectuó por mínimos cuadrados y se llegó a los siguientes valores para el factor de acuerdo:

$$R_A = 0.071 \quad R_B = 0.055 \quad R_C = 0.055 \quad R_D = 0.099$$

$$R_{wA} = 0.056 \quad R_{wB} = 0.067 \quad R_{wC} = 0.072 \quad R_{wD} = 0.139$$

- Cada una de las moléculas está formada por un biciclo unido a un anillo pentagonal por un carbono espiránico. Dicho anillo pentagonal es prácticamente plano en los compuestos A, B y C y completamente plano en el D por estar situado en un plano cristalográfico.

Todos los anillos piperidínicos tienen conformación de silla excepto en el compuesto C donde un anillo adopta la conformación de bote.

Los anillos pentagonales de los biciclos, en el caso de los compuestos A y D, tienen conformación N(6)-sobre.

Los radicales unidos al nitrógeno piperidínico se encuentran en posición ecuatorial en los cuatro compuestos.

5. Las distancias no enlazantes C(3,5')...C(7) en los compuestos A y D y la distancia N(3)...N(7) en el B, ponen de manifiesto interacciones estéricas, lo mismo que la conformación bote-silla del biciclo del compuesto C.

6. En la monotiohidantoina las distancias de los átomos O(1) y S(1) al plano medio del anillo son significativas y de signo contrario.

En los compuestos B y C los átomos O(1) y O(2) hidantoinicos son prácticamente coplanares con el anillo. El oxígeno de la imidazolona (compuesto D) está en el plano de su anillo.

7. El empaquetamiento se realiza por enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals en los cuatro compuestos.

El único nitrógeno piperidínico que no soporta enlace de hidrógeno es el perteneciente al compuesto D.

8. No se ha encontrado ninguna razón que pueda predecir la posición ecuatorial o axial de los radicales metilo del tropano.

9. El compuesto C muestra una estructura iónica ("zwitterion") originada por transferencia protónica del grupo ácido N(3')H al átomo N(9) básico piperidínico. En esta estructura iónica existe un sistema iónico resonante  $(O \cdots C(4) \cdots N(3') \cdots C(2) \cdots O)^-$ .

Esta estructura está estabilizada a parte del enlace intramolecular  $N(9)^+ \cdots H \cdots O^- \cdots C(4')$  por la existencia de una molécula de agua unida a grupos  $C(2') \cdots O^-$  y  $C(4') \cdots O^-$  de los anillos hidantoinicos vecinos.

*Fig.*

#### X. BIBLIOGRAFIA



## X.- BIBLIOGRAFIA

1. González Trigo, G., Avendaño, C. y Martínez Moreno, M. (1974)  
Pharm. Mediterr. 10, 639-653.
2. González Trigo, G., Gálvez, E. y Avendaño, C. (1978)  
J. Heterocyclic Chem. 15, 907.
3. Chen, C. Y. y Lefevre, R. J. V. (1966)  
J. Chem. Soc. B, p 539.
4. Aaron, H. S., Ferguson, C. P. y Rader, C. P. (1967)  
J. Am. Chem. Soc. 89, 1431.
5. Brown, W. C. A., Martin, J. y Sim, J. (1965)  
J. Chem. Soc. p 1844.
6. Webb, N. C. y Becker, M. R. (1967)  
J. Chem. Soc. B, pp 1317-1321.
7. Abola, E. E., Pletcher, y Sa, M. (1974)  
Act. Cryst. B 30, 1555.
8. Tamura, C. y Sim, G. A. (1968)  
J. Chem. Soc. pp 1241-1243.
9. García-Blanco, S., Florencio, F. y Smith, P. (1976)  
Act. Cryst. B 32, 1382-1386.
10. Florencio, F., Smith, P. y García-Blanco, S. (1978)  
Act. Cryst. B 34, 1317-1321.

11. Florencio, F., Smith, P. y García-Blanco, S. (1978)  
Act. Cryst. B 34, 2220-2223.
12. Visser, J. W., Manassen, J. y De Vries, J. L. (1954)  
Act. Cryst. B 26, 1483-1487.
13. Closs, G. L. (1959)  
J. Amer. Chem. Soc. 81, 5456-5461.
14. Mac Gillavry, C. H. y Fodor, C. (1964)  
J. Chem. Soc. pp597-600.
15. Fodor, G., Toth, J. y Vinze, I. (1955)  
J. Chem. Soc. pp 3504-3510.
16. Schenk, H., Mac Gillavry, C. H., Skolnik, S. y Laand, (1967)  
Act. Cryst. 23, 423-426.
17. Vooren, M. Schenk, H. y Mac Gillavry, C. H. (1970)  
Act. Cryst. B 26, 1483-1487.
18. Smith, P., Florencio, F. y García-Blanco, S. (1977)  
Act. Cryst. B 33, 3381-3385.
19. Buerger, M. J. (1960)  
Crystal Structure Analysis  
John Wiley and Sons. New York
20. Hornstra, J. y Vossers, H. (1973)  
Philips Technical Review, vol. 33 n°3,61.
21. Stout, G. H. y Jensen, L. H. (1968)  
X-Ray Structure Determination  
New York Mc Millan Company.
22. Buerger, M. J. (1966)

X-Ray Crystallography p 52  
John Wiley and Sons. New York.

23. International Tables for X-Ray Crystallography (1974), vol. I  
Kynoch Press. Birmingham.
24. Wilson, A. J. C. (1949)  
Act. Cryst. 2, 318.
25. Karle, I. L. , Dragonette, K. S. y Brenner, S. A. (1965)  
Act. Cryst. 19, 713.
26. Karle, D. y Kasper, J. S. (1948)  
Act. Cryst. 1, 70.
27. Karle, J. y Hauptmann, H. (1965)  
Act. Cryst. 9, 635.
28. Sayre, D. (1952)  
Act. Cryst. 5, 60.
29. Karle, J. y Hauptmann, H. (1950)  
Act. Cryst. 3, 181.
30. Cochran, W. y Wolfson, M. H. (1955)  
Act. Cryst. 8, 1.
31. Main, P. Hull, S. E., Lessinger, L., Germain, G., Declercq, J. P.  
y Wolfson, M. H. (1978)  
MULTAN 78. A System of Computer Programs for the Automatic  
Solution of Crystal Structure from X-Ray Diffraction Data.  
Unions of York, England and Louvain, Belgium.
32. Booth, A. D. (1948)  
Fourier Technique In X-Ray Organic Structure Analysis.

33. Rollett, J. S. (1965)  
Computing Methods in Crystallography.
34. Hamilton, W. C. (1959)  
Act. Cryst. 12, 609.
35. Martínez-Ripoll, M. y Cano, F. H. (1975)  
PESOS. A Computer Program for the Automatic Treatment of  
Weighting Schemes. Instituto Rocasolano. C.S.I.C. Serrano  
119, Madrid.
36. Florencio, F., Smith-Verdier, P. y García-Blanco, S. (1979)  
Act. Cryst. B 35, 2422.
37. Schenk, H., Mac Gillavry, C. H., Skont, S. y Laand, J. (1967)  
Act. Cryst. B 23, 423-426.
38. Vooren, H., Schenk, H. y Mac Gillavry, C. H. (197)  
Act. Cryst. B 26, 1483.
39. Smith-Verdier, P., Florencio, F. y García-Blanco, S. (1977)  
Act. Cryst. B 33, 3385.
40. Duax, W. L. y Horton, D. A. (1975)  
Atlas of Steroid Structure.
41. Walker, L. A., Folting, K. y Merrit, L. L. (1969)  
Act. Cryst. 19, 726.
42. Allona, C., Geise, H. J. y Romers, C. (1968)  
Tetrahedron, 24, 13-32.
43. Cremer, D. y Pople, J. A. (1975)  
J. of Am. Chem. Soc. /97, 6/ 1354.
44. Brown, W. A. C., Eglinton, G., Martin, J. Parker, W. y Sim, G. A.  
(1964)

Proc. Chem. Soc. London, 57.

45. Florencio, F., Smith-Verdier, P. y García-Blanco, S. (1978)  
Act. Cryst. B 34, 2220.
46. Bellanato, J., Avendaño, C., Ballesteros, P., Florencio, F. y  
Vilches, J.  
Conformational Analysis of N-Substituted Granatanine by  
X-Ray Diffraction and Spectrography. Sixth European Crysta-  
llographic Meeting. Barcelona. 1980.
47. Martínez-Carrera, S. (1966)  
Act. Cryst. B 20, 783.
48. Alton, C., Geise, H. J. y Romers (1967)  
Tetrahedron, 24, 13.
49. Cremer, D. y Pople, J. A. (1975)  
J. Am. Chem. Soc. 97, 6/ 1354.
50. Duax, L. y Norton, D. A. (1975)  
Atlas of Steroid Structure. F/ Penum.  
New York, Washington, London.

